# DER EINFLUSS TRUNKULÄRER VAGOTOMIE AUF DIE SPEZIFISCHE HISTIDINDECARBOXYLASE UND AUF GASTRIN IM RATTENMAGEN

Monika Keller

1979

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München
(Direktor: Professor Dr.G.Heberer)
und der
Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München
(Direktor: Professor Dr.E. Buchborn)

# Der Einfluß trunkulärer Vagotomie auf die spezifische Histidindecarboxylase und auf Gastrin im Rattenmagen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Monika K e l l e r
aus
München

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

| | |
|---|---|
| Berichterstatter | : Professor Dr. G. Feifel |
| Mitberichterstatter | : Professor Dr. G. Heberer |
| Dekan | : Professor Dr. W. Spann |
| Tag der mündlichen Prüfung | : 29. 5. 1979 |

INHALTSVERZEICHNIS

A) Einleitung und Fragestellung

B) Methodik

1. Versuchstiere und allgemeine Versuchsbedingungen
2. Versuchsplan
2.1. Histidindecarboxylase-Bestimmung
2.2. Gastrinmessung
3. Streßmethode
4. Operationsmethode
5. Meßmethoden
5.1. HDC-Messung
5.2. Gastrinmessung
6. Statistische Methoden

C) Ergebnisse

1. Überlebenszeit der Tiere
2. Gewichtsverhalten
2.1. Körpergewicht
2.2. Magengewicht
3. Vagotomie-Erfolgskontrolle
3.1. Intraoperative pH-Messung
3.2. Histologische Untersuchung
4. Häufigkeit und Schweregrad streßbedingter Magenschleimhautveränderungen
5. Histidindecarboxylase-Aktivität der Magenschleimhaut nach Vagotomie
5.1. Vorversuch
5.2. Hauptversuch
6. Verhalten von Serumgastrin und Gastringehalt in den Geweben des oberen Gastrointestinaltrakts
6.1. Veränderungen des Gastringehalts unter Einfluß von Vagotomie und/oder Streß in Serum, Corpus, Antrum, Duodenum und Pankreas

6.2. Einfluß unterschiedler Ernährung auf die Gastrinkonzentration

6.3. Vergleich der Gastrinkonzentrationen bei Ratten mit und ohne streßbedingte Magenschleimhautläsionen

D) Diskussion

1. Diskussion

1.1. Streßmethode

1.2. HDC-Bestimmung

1.3. Radioimmunologische Gastrinbestimmung

2.1. Vorstellungen zur Streßulcuspathogenese

2.2. Zusammenfassende Darstellung der wichtigsten Fakten

3. Diskussion der eigenen Ergebnisse

3.1. Basale Gastrinkonzentrationen in Serum, Magen, Duodenum und Pankreas der Ratte

3.2. Häufigkeit und Schwere von Streßulcera bei der Ratte und Verhalten von HDC und Gastrin im Streß

3.3. Verhalten von Gastrin und HDC-Aktivität nach Vagotomie sowie bei Streß nach Vagotomie

E) Zusammenfassung

F) Tabellarischer Anhang

G) Literaturverzeichnis

# Der Einfluß trunkulärer Vagotomie auf die spezifische Histidindecarboxylase und auf Gastrin im Rattenmagen.

## A) Einleitung und Fragestellung

Die Entstehung akuter Schleimhautdefekte im Magen - sog. Streßulcera - ist in ihren Einzelheiten bis heute noch nicht geklärt. Als wesentlichste Voraussetzung zur Entwicklung einer streßbedingten Läsion der Magenschleimhaut wird bei Mensch und Tier die Schleimhautischämie angesehen. Die Minderdurchblutung der Magenschleimhaut nach Trauma oder hämorrhagischem Schock ist seit langem bekannt. Aus pathologisch-anatomischen Befunden und aus tierexperimentellen Beobachtungen ist immer wieder berichtet worden, daß sich die Lokalisation und das Auftreten von Streßulcera deutlich von den üblichen peptischen Geschwüren unterscheidet. Während diese in der Regel einzeln und an typischer Stelle auftreten, ist für jene die Multiplizität und das Vorkommen im Fundus-Corpus-Bereich des Magens charakteristisch.

In diesem Zusammenhang ist darauf hingewiesen worden, daß zwischen der Topographie akuter Ulcera und der Verteilung des Histamin im Rattenmagen eine auffallende Übereinstimmung herrscht. Dieser Befund läßt eine Beteiligung des biogenen und vasoaktiven Amin Histamin an der Entstehung akuter Schleimhautdefekte im Magen vermuten. Tatsächlich konnte unter Immobilisationsstreß eine Verdoppelung des Histamin-bildenden Enzyms, d.h. der spezifischen Histidindecarboxylase nachgewiesen werden. Da Gastrin als einer der wichtigsten Faktoren zur Indikation von HDC bekannt ist, müßte nach trunkulärer Vagotomie ebenfalls ein Anstieg der HDC zu finden sein.

Eine Hypersekretion von HCL und Pepsin scheint nach den gegenwärtigen Erkenntnissen häufig an der Bildung von akuten Erosionen und Ulcera beteiligt, jedoch nicht unbedingt eine Voraussetzung.

Andererseits zeigen klinische und experimentelle Erfahrungen, daß die Pufferung der im Magen vorhandenen Acidität eine wichtige Methode in der konservativen Behandlung von Streßulcera darstellt; darüber hinaus konnten in den letzten Jahren spezifische Histaminrezeptorenblocker bei prophylaktischer Gabe das Auftreten von Streßulcera in einem hohen Prozentsatz verhindern. Da jedoch nach übereinstimmenden Berichten die operative Therapie akuter, blutender Streßdefekte - sei es durch Vagotomieverfahren, sei es durch Resektionsmethoden , bisher beim Menschen keine befriedigenden Ergebnisse erbracht hat, konzentrieren sich alle Bemühungen auf die Klärung der pathogenetischen Zusammenhänge in der Entstehung von Streßläsionen im Magen. In diesem Sinne sollten durch die nachstehenden Untersuchungen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Ist die Häufigkeit streßbedingter Schleimhautdefekte im Rattenmagen durch Vagotomie zu verringern?
2. Einfluß der trunkulären Vagotomie auf den Gehalt an HDC in der Magenschleimhaut der Ratte.
3. Das Verhalten von Gastrin im Serum, Magen, Duodenum und Pankreas der Ratte nach Vagotomie.
4. Das Verhalten von Gastrin im Serum, Magen, Duodenum und Pankreas bei vagotomierten Ratten nach Immobilisationsstreß.

## B) Methodik

### 1. Versuchstiere und allgemeine Versuchsbedingungen

Für alle Untersuchungen wurden weibliche Wistar-Albinoratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 200-250 g verwendet. (Fa.Bäumler, Wolfratshausen).
Zunächst wurden die Tiere in Gruppen zu 10-20 in Käfigen des Tierstalls in der Chirurgischen Universitätsklinik München

untergebracht. Wegen ihrer Aggressivität mußten die Tiere jedoch 24 Stunden vor und, je nach Zustand, 2-3 Tage nach einer Operation in Einzelkäfigen untergebracht werden.
Die Nahrung bestand zunächst aus standardisiertem Trockenfutter für Ratten. Die sich später als Folge einer kompletten trunkulären Vagotomie ergebende Magenentleerungsstörung machte eine Umstellung auf flüssigere Nahrung erforderlich. Die Fütterung der vagotomierten Ratten mit breiförmiger Sondennahrung (Stardit$^{R}$) ergab eine Senkung der postoperativen Mortalität um ca. 60 %.
24 Stunden vor jeder Operation sowie vor Tötung wurden die Tiere bei freiem Zugang zu Wasser nüchtern gehalten. Postoperativ erhielten sie 24 Stunden später Wasser und nach 48 Stunden Futter. Zur Identifizierung wurden die Ratten mit numerierten Ohrmarken gekennzeichnet.
Alle Versuche wurden von dergleichen Person und zur gleichen Tageszeit durchgeführt.

2.1. Versuchsplan zur Bestimmung der Histidindecarboxylase

Versuchsziel: Einfluß von trunkulärer Vagotomie auf das Verhalten der spezifischen Histidindecarboxylase (HDC) im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren.

2.1.1. Vorversuch
Ein Vorversuch wurde notwendig, nachdem sich bei vorausgegangenen Untersuchungen gezeigt hatte, daß das bis dahin angewendete "Poolen" = Messen des HDC-Gehalts aus einem Homogenat von mehreren Rattenmägen einer Gruppe bei der geringen Probenzahl einerseits und der großen Streubreite der Ergebnisse andererseits zu wenig und zu ungenaue Werte ergab.

Voraussetzungen: Gleiches Gewicht der Ratten, gleiche allgemeine Versuchsbedingungen, sowie gleiche Operationsmethode.

Material: Gruppe I: 5 Ratten mit trunkulärer Vagotomie
Gruppe II: 5 unbehandelte Kontrolltiere

Versuchsablauf: Trunkuläre Vagotomie bei 5 Tatten nach der unten angeführten Op-Methode.
3-4 Monate später Tötung der Tiere und Messung der HDC (siehe Beschreibung der Methode)
Gleichzeitig Tötung von 5 unbehandelten Kontrolltieren und HDC-Messung.

2.1.2. Hauptversuch

Material: 60 weibliche Wistarratten mit den oben genannten Voraussetzungen. Bildung von 2 Gruppen:

Gruppe I : 20 Ratten mit trunkulärer Vagotomie
Gruppe II: 20 unbehandelte Kontrolltiere

Versuchsablauf: Trunkuläre abdominale Vagotomie mit intraoperativer pH-Messung.
4 Monate p.op.Tötung der Tiere. Vorbereitung der Gewebeproben und Messung der HDC-Aktivität im Rattenmagen unter standardisierten Bedingungen.
Statistische Auswertung.

2.2. Versuchsplan zur Bestimmung des Gastringehalts

Versuchsziel:
Einfluß und Vagotomie und Streß sowie der Kombination Vagotomie/Streß auf den Gastringehalt in Serum,Magen,Duodenum und Pankreas der Ratte im Vergleich mit unbehandelten Kontrolltieren.

Material: 80 weibliche Wistarratten mit gleichem Gewicht (durchschnittlich 200-250 g) unter gleichen allgemeinen Versuchsbedingungen. Aufteilung in 4 Gruppen:

Gruppe I: 20 Tiere mit trunkulärer Vagotomie
Gruppe II: 20 Tiere mit Immobilisationsstreß während 12 h
Gruppe III: 20 Tiere mit trunkulärer Vagotomie und Immobilisationsstreß
Gruppe IV: 20 unbehandelte Kontrolltiere

Gewichtsfeststellung vor Op sowie vor Streß bzw. Tötung

Versuchsablauf: Trunkuläre Vagotomie mit intraoperativer Druckmessung bei Gruppe I und III (40 überlebende Tiere)
6 Wochen p.op. 12-stündiger Immobilisationsstreß der Gruppen II und III (n=40), anschließend sofort Tötung und Vorbereitung der zu untersuchenden Gewebe (Magen, Duodenum, Pankreas,Blut) zur Gastrinbestimmung, makroskopische Beurteilung der streßbedingten Magenschleimhautläsionen.
6 Wochen p.op.Tötung der Gruppe II (n=20) nach 24-stündigem Fasten und Gewebevorbereitung wie oben.

Messung des Gastringehalts mit Radioimmunassay (RIA)

Statistische Auswertung

## 3. Streßmethode

Die Empfindlichkeit der Ratte für Streßsituationen ist allgemein bekannt (12,13). Da sie unter normalen Bedingungen (= Käfig) 20-25 km/Tag an Weg zurücklegt, ist es verständlich, daß eine vollständige Einschränkung ihrer Beweglichkeit eine außerordentliche Streßsituation im Sinne der von Selye aufgestellten Definition darstellt (10,98). Die Immobilisation wird am besten durch Anlegen einer Gipsmanschette, die nur Kopf und Schwanz freiläßt, erreicht. Wichtig dabei ist, daß die Ratte erst nach Anhärten des Gipses, ca. 5 min. nach Anlegen, aus der Äthernarkose erwacht. Um die Ratte nicht unnötig zu traumatisieren, wird zunächst eine flexible, gepolsterte Hülse aus Pappe um den Körper gelegt, an der die Pfoten mit Pflasterstreifen fixiert werden. Anschließend wird eine breite Gipsbinde in zirkulären Gängen angelegt und so anmodelliert, daß der Verband an Hals und Gesäß fest anliegt, ohne dabei einzuschnüren (Abb. 1).

Die gewählte Streßdauer von 12 Stunden ergab sich aus Untersuchungen von Permanetter, wonach die maximale HDC-Aktivität nach 12-stündiger Streßdauer erreicht wird, um in den nächsten Stunden bei Fortführung des Stresses wieder abzusinken (68). Als äußeres Zeichen der Streßsituation sind bei der Ratte schon nach einigen Stunden Blutaustritte aus Nase und Augen zu beobachten.

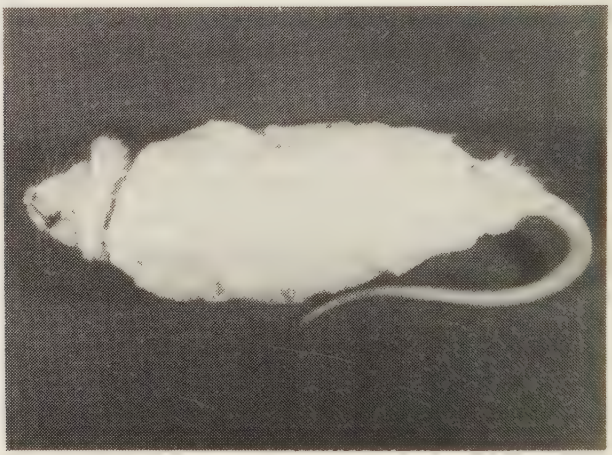

Abb. 1: Mit Gipshülse immobilisierte Ratte.

## 4. Operationsmethode

### 4.1. Narkose

Bei der Ratte hat sich die Inhalationsnarkose mit Divinyläther als wirksame und gut steuerbare Anästhesiemethode bewährt. Zur Narkoseeinleitung wird die Ratte in einen Glasbehälter mit Äther gesetzt, bis sie nach deutlich erkennbarem Durchlaufen der Narkosestadien I und II (Benommenheit und darauffolgende Exzitation) das Stadium III nach Guedel erreicht, was durch fehlende Erregbarkeit und tiefe, gleichmäßige Atmung charakterisiert ist. Während des Eingriffs wird die Narkose durch Inhalation eines Äther/Luftgemisches durch einen Gazetupfer hindurch fortgeführt. Eine Prämedikation ist dabei nicht erforderli

## 4.2. Allgemeine Operationsbedingungen

Nach Scheren des Fells im Op-Gebiet werden die Tiere, schon in Narkose, auf der Nullelektrode des Diathermiegerätes gelagert und fixiert. Die Desinfektion erfolgt mit Jod, anschließend wird die Ratte mit einem sterilen Schlitztuch abgedeckt. Die Instrumente werden vor jedem Versuch sterilisiert, obwohl ein absolut keimarmes Vorgehen wegen der großen Resistenz der Ratten-Infektionen mit menschenpathogenen Keimen gegenüber nicht erforderlich ist.

## 4.3. Vagotomie

Die Eröffnung der Bauchhöhle beginnt mit einem Medianschnitt der Haut mittels eines Einmalskalpells vom Xiphoid abwärts in einer Länge von ca. 5 cm. Zur Vermeidung von Blutverlusten wird das Abdomen entlang der Linea alba mit der Diathermienadel eröffnet. Nach Einsetzen des Spreitzhakens werden die sehr variabel gestalteten Leberlappen mit einem Lidhäkchen zurückgehalten und bestehende Verwachsungen gelöst (Abb. 2). Nun kann man den Magen sowie den distalen Oesophagus deutlich erkennen (Abb. 3). Mit einer feinen Moskitoklemme wird der Oesophagus unter schonenden Abpräparieren der begleitenden Gefäße.umfahren und mit einem Haltefaden umschlungen. Dadurch kann die sehr mobile Speiseröhre auf einem großen Teil ihres subdiaphragmalen Verlaufs verfolgt werden (Abb. 6).
In Vorversuchen wurde deutlich, daß das Suchen nach feinen, direkt in den Magen einstrahlenden Vagusfasern mit dem Operationsmikroskop sowohl zeitraubend als auch unsicher ist, da zumindest intramural verlaufende Fasern nicht erfaßt werden können. Da weiter proximal die auch makroskopisch sichtbaren Vagusäste streng dem Verlauf des Oesophagus folgen, ist die Wahrscheinlichkeit einer kompletten trunkulären Vagotomie bei möglichst weit subdiaphragmaler Durchtrennung der Vagusäste und Freipräparation des Oesophagus auf eine Länge von ca. 1 cm weitaus größer (Abb. 7 und 8). Außerdem ist eine - die Gefäßversorgung des Magens gefährdende - Gefäßligatur bei diesem Vorgehen selten notwendig, auch die Gefahr einer Verletzung der nahe am oberen Magenpol verlaufenden größeren Gefäße wesentlich geringer.

Kontrolle auf Vollständigkeit der Vagotomie

Um einen Anhaltspunkt dafür zu bekommen, wann mit einer vollständigen oder zumindest ausreichenden Vagotomie gerechnet werden kann, wurde der pH der Fundusschleimhaut gemessen. Dazu mußten die Tiere ca. 20 min. vor Operationsbeginn mit einer intraperitonealen Pentagastrininjektion, die einer Menge von etwa 10 γ/kg Körpergewicht entspricht, stimuliert werden. Nach einer Incision im Bereich des Vormagens und vollständiger Entleerung des Magens (die trotz 24-stündiger Nahrungskarenz nicht immer gewährleistet war) wurde eine pH-Elektrode (Fa.Metrohm-Herisau) entlang der Fundusschleimhaut eingeführt und der pH-Wert festgehalten (Abb. 4), bevor mit der Denervierung begonnen wurde.Dieser erste Wert lag zwischen pH 1 und pH 2 (Abb. 5). Als Richtwert für eine vollständige Vagotomie wurde in Anlehnung an vergleichbare Werte beim Menschen mindestens ein pH von 3,5 gefordert (Abb.9).

Die Magenincision wurde anschließend mit einstülpenden seromuskulären Einzelknopfnähten (Ethiflex atraumatisch 5-0) verschlossen und auf ihre Suffizienz geprüft.

Vor Abschluß der Operation wurden regelmäßig ca. 2 ml isotone NaCl-Lösung intraperitoneal injiziert, um ein Austrocknen der Tiere, sowohl durch den Eingriff selbst, als auch durch den 48-stündigen Wasserentzug bedingt, zu vermeiden.

Der Verschluß von Peritoneum erfolgte einschichtig mit fortlaufender, durchgreifender Naht (Ethiflex 3-0), die Bauchhaut wurde mit 6-8 fest geknüpften Einzelknopfnähten verschlossen. Spätestens nach einigen Tagen entfernten sich die Tiere ihre Fäden selbst.

4.4. Postoperative Behandlung

Nach vollständigem Erwachen aus der Narkose wurden die Tiere in Einzelkäfigen untergebracht. 24 Stunden postoperativ erhielten sie Wasser ad libitum, nach 2 Tagen Futter (nach Vagotomie Sondennahrung, sonst Standard-Trockenfutter).

Je nach Zustand wurden sie nach 2-3 Tagen mit anderen operierten Tieren in einem Käfig untergebracht.

Abb. 2: Nach Einsetzen des Spreizhakens werden Leberlappen und unterer Magenpol sichtbar.

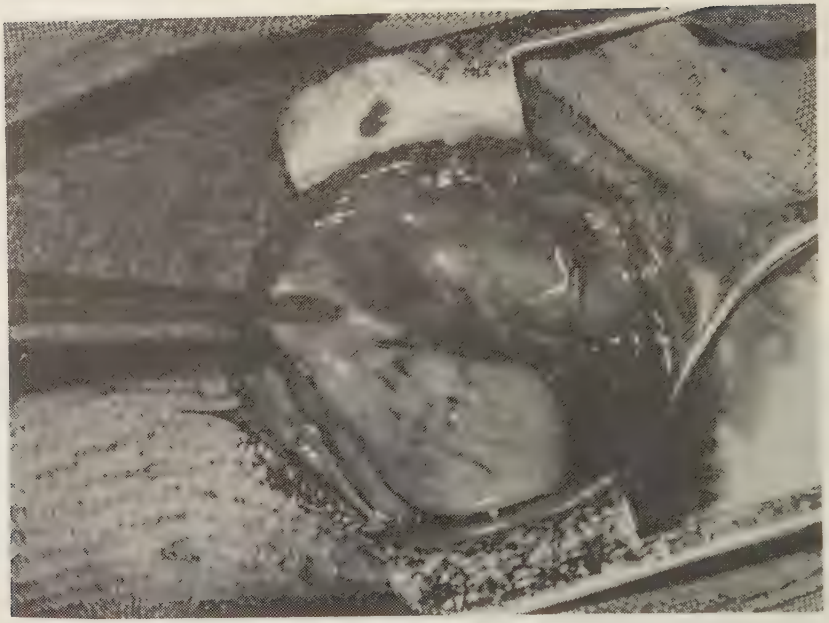

Abb. 3: Mit einer Pinzette wird der Magen nach unten luxiert, nun ist der distale Oesophagus gut einsichtbar.

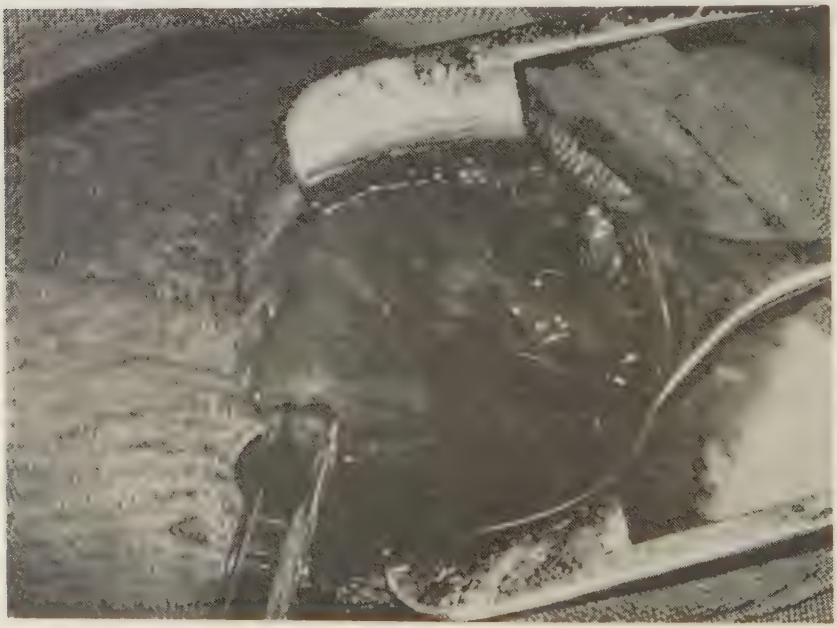

Abb. 4: Nach Incision im Corpusbereich wird die pH-Elektrode mit der Corpusschleimhaut in Kontakt gebracht.

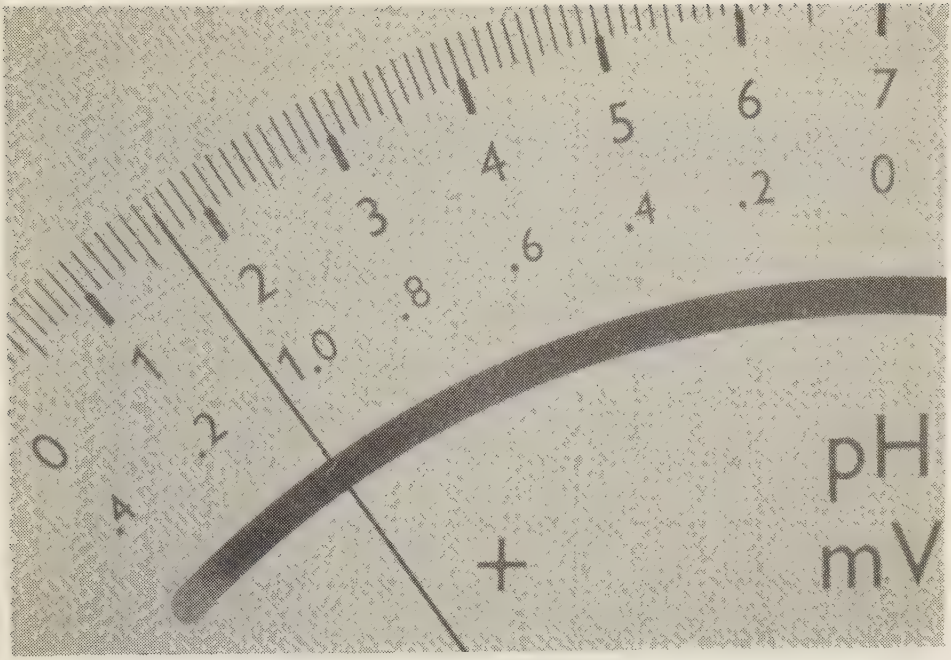


Abb. 5: pH-Wert vor Vagotomie nach Pentagastrinstimulation im stark saurem Bereich

Abb. 6: Auf einem Haltefaden ist das perioesophageale Gefäße und Nerven enthaltende Bindegewebe angeschlungen.

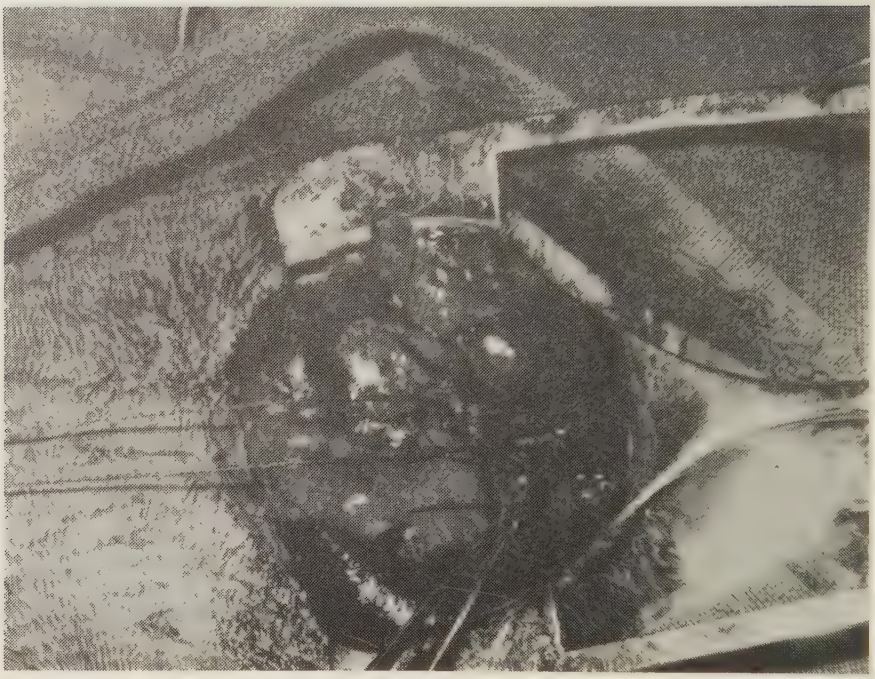

Abb. 7: Mit der Pinzette angehoben, zeigt sich deutlich der ventrale Ast des N.vagus.

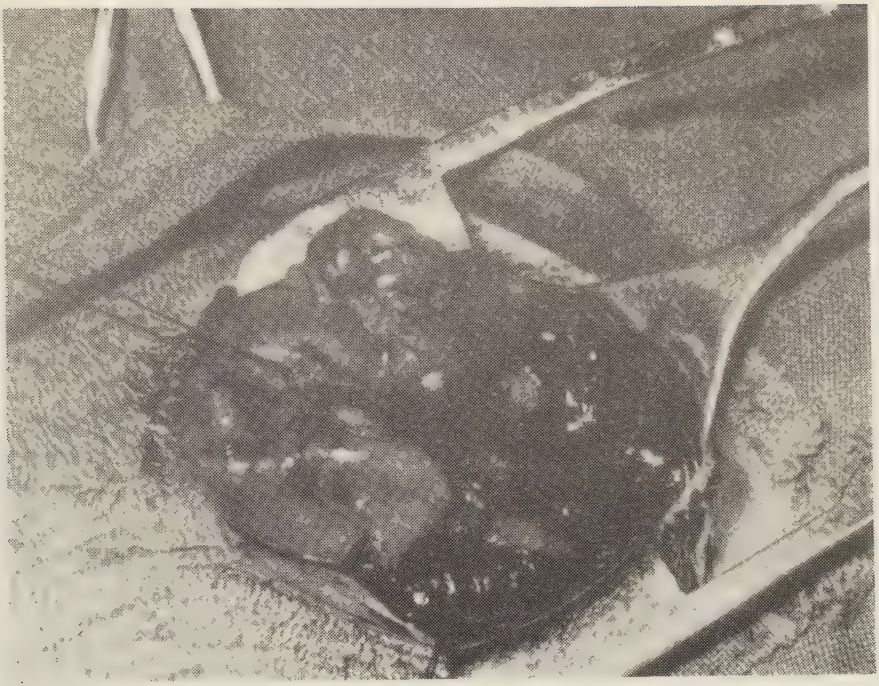

Abb. 8: Durchtrennung des N.vagus und des umliegenden Bindegewebes mit der Diathermienadel.

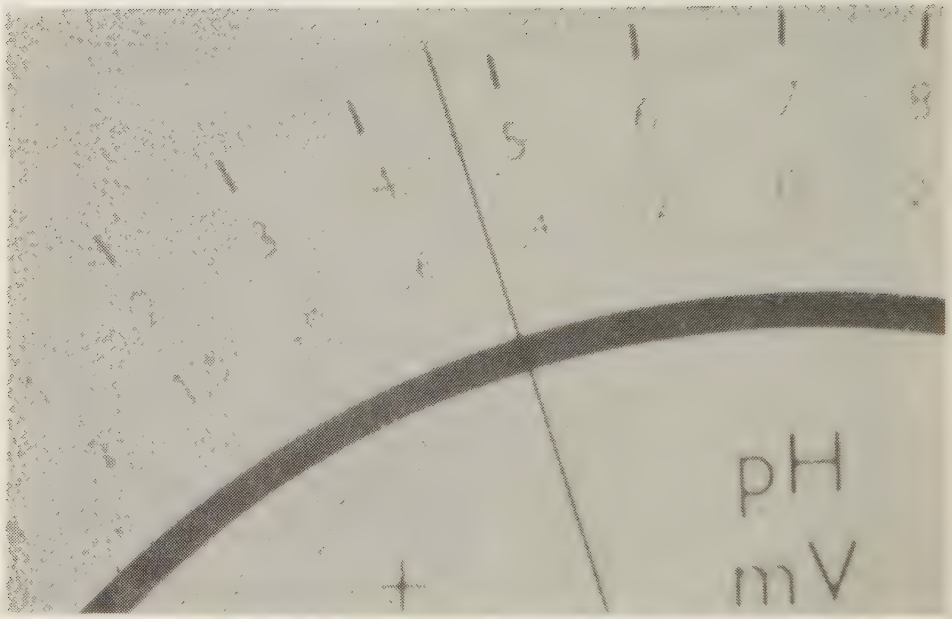


Abb. 9: Der deutlich angestiegene pH-Wert zeigt eine komplette Vagotomie an.

## 5. Meßmethoden

### 5.1. Histidindecarboxylase (HDC)

#### 5.1.1. Vorbereitung des zu untersuchenden Materials

Unmittelbar nach der Tötung der Ratte durch Dekapitation muß die Weiterverarbeitung des Magens vorgenommen werden, um einen größeren Abfall an Enzymaktivität zu verhindern. Nach Entnahme des Magens werden umgebendes Fett- und Bindegewebe sorgfältig abpräpariert und der drüsenfreie Vormagen entfernt. Die klein zerteilten Magenstücke werden sofort auf Eis gelegt; auf einer Präzisionswaage wird das Magengewicht festgestellt, die Angaben erfolgen in g mit 2 Dezimalstellen. Nach Verdünnung mit 0,2 M $Na_2H/PO_4/NaH_2PO_4$-Puffer mit einem pH von 6,8 im Volumenverhältnis 1 : 5 wird das Gewebe 1 min. lang im Ultraturrax grob zerkleinert und anschließend mit 10 Stößen eines Potter-Elvehjem-Homogenisators unter Eiskühlung homogenisiert. Abschließend wird nach Zentrifugieren während 15 min. bei 3000 upm in einer Kühlzentrifuge der Überstand abpipettiert; er kann jetzt eingefroren oder unter Eiskühlung sofort zur Enzymbestimmung weiterverarbeitet werden.

#### 5.1.2. Enzymbestimmung

Prinzip: Die Aktivitätsbestimmung der HDC als Maß des lokal entstehenden Histamin erfolgt radiometrisch nach einer Isotopendilutionsmikromethode, wie sie von Aures, Hakanson und Schauer entwickelt wurde (2). Das Prinzip besteht in der Messung des bei der Decarboxylierung von Histidin zu Histamin freiwerdenden $CO_2$, das durch Lösung in einer Absorptionsflüssigkeit verfügbar gemacht wird. Radiometrisch läßt sich dies unter Verwendung von radioaktivem $^{14}CO_2$-D-L-Histidin erreichen.

Versuchsablauf:

Aus folgenden Substanzen wird ein Reagentiengemisch hergestellt:

1. -L-Methyldopa $10^{-3}$M zur Ausschaltung der unspezifischen Aminosäuredecarboxylase als kompetitiver Hemmkörper, der die Aktivität der HDC unbeeinflußt läßt.

2. Pyridoxal-5-Phosphat 2 x $10^{-5}$ M, um eine Koenzymsättigung zu erreichen.

3. Gluthathion 5 x $10^{-4}$ M verhindert die Bildung eines irreversiblen Komplexes zwischen Histidin und Pyridoxalphosphat.

4. D-L-Histin 6 x $10^{-4}$ M ("cold") wird zur Erreichung der optimale Substratkonzentration hinzugefügt.

5. Radioaktives $^{14}CO_2$-D-L-Histin 2 x $10^{-4}$ M zur Markierung.

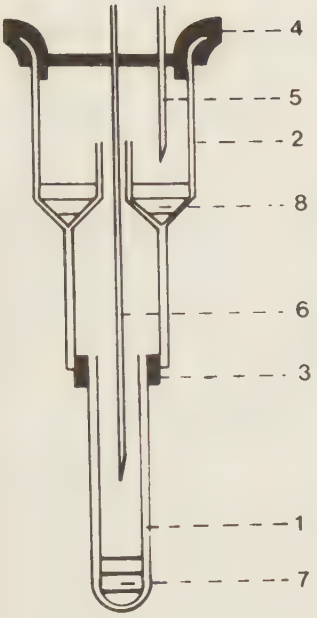


Abb. 10 a:

1 = "tube", Gefäßunterteil

2 = "top " Gefäßoberteil mit Auffangvorrichtung für in Solubilizer gelöstes $CO_2$

3 = abdichtende Gummimanschette

4 = abdichtender Gummiverschluß

5 = Kanüle zum Einbringen des Lösungsmittels "solubilizer"

6 = Kanüle zum Einbringen des Inkubationsgemisches

7 = Inkubationsgemisch

8 = In solubilizer gelöstes $CO_2$

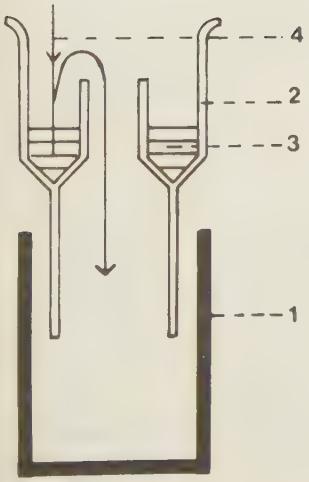


Abb. 10 b:

1 = Meßglas für Szintillationszähler

2 = abgelöstes "top"

3 = In solubilizer gelöstes $^{14}CO_2$, das mit Szintillationsflüssigkeit im Meßglas gespült wird.

4 = Szintillationsflüssigkeit

Das aus den oben angegebenen Substanzen (ohne $^{14}CO_2$-D-L-Histin) in einer größeren Menge (1 ml ) hergestellte Reagentiengemisch ermöglicht es, den Pipettierfehler durch Reduktion auf einen einzigen Pipettiervorgang niedrig zu halten.
In ein Mikrozentrifugenröhrchen ("tube") werden je 0,02 ml Reagentiengemisch und Homogenat, das die Enzymquelle darstellt, mit einer Eppendorf-Mikroliterspritze einpipettiert, anschließend werden mit einer Hamilton-Mikroliterspritze 0,01 ml $^{14}CO_2$-D-L-Histidin in einer Endkonzentration von $2 \times 10^{-4}$ M hinzugefügt. Von jeder Gewebeprobe werden 5 Hauptwerte und 3 Leerwerte angesetzt. Der Leerwertansatz besteht aus 0,02 ml Reagentiengemisch und 0,02 ml im Verhältnis 1 : 5 mit Trichloressigsäure verdünntem und damit enteiweißtem Homogenat.
Während alle bis jetzt beschriebenen Vorgänge unter Eiskühlung abzulaufen hatten, wird nun die enzymatische Reaktion durch Einbringen in ein Schüttel-Wasserbad (Fa.Braun-Melsungen) bei 37°C in Gang gebracht. Nach 15 min. wird sie, vorläufig durch Eiskühlung, endgültig durch Zugabe von 0,02 ml Trichloressigsäure in das "tube" gestoppt. In den oberen Gefäßteil, das "top" (Abb.1 werden 0,05 ml NCS-Solubilizer zur Lösung des entstandenen $^{14}CO_2$ ebenfalls mit einer Hamilton-Mikroliterspritze gegeben. Das bei der Reaktion freigewordene $^{14}CO_2$ wird daraufhin durch erneutes Einbringen in das Schüttelwasserbad, während 60 min. in den Solubilizer übergetrieben. Nach Abnehmen des unteren Gefäßteils wird der Inhalt der "tops" mit 20 ml Szintillationslösung in saubere Meßgläschen gespült ( Abb.1ob) und in einem Szintillationszähler der Fa.Packard, USA, gemessen.

## 5.2. Gastrin

Das im Gewebe enthaltene Gastrin muß durch spezielle Aufbereitung der radioimmunologischen Messung zugänglich gemacht werden. Dies kann durch feines Homogenisieren des Gewebes erfolgen, wobei der Anteil meßbaren Gastrins noch durch zusätzliches Kochen erhöht werden kann (60). Alleiniges Kochen der Gewebeproben liefert vergleichbare Ergebnisse; aus praktischen Erwägungen wurde von uns diese von Becker e.a. angegebene Method angewendet (8).

### 5.2.1. Versuchsablauf

Zwischen Operation und Tötung wurde ein Zeitraum von 6 Wochen gewählt.
Nach 24-stündigem Fasten wurden die Tiere gewogen und mit Äther narkotisiert. Durch Thorakotomie und Herzpunktion erfolgte die Tötung der Tiere, wobei gleichzeitig Blut für die Serum-Gastrinbestimmung entnommen wurde. Da Ratten einen relativ hohen Hämatokrit haben, sind ca. 5 ml Blut notwendig, um genügend Serum, auch für evtl. erforderliche Mehrfachbestimmung des Gastringehaltes zu erhalten. Nach Zentrifugieren bei 3000 rpm während 15 min. wird das Serum sofort bei -30° C aufbewahrt.
Anschließend erfolgt sofort die Entnahme von Magen, Duodenum und Pankreas. Die Trennung des Magens - nach Entfernen des drüsenfreien Vormagens - in Corpus und Antrum geschieht entlang einer bei der Ratte gut sichtbaren Grenze, wobei das Antrum durch eine deutlich hellere Färbung gekennzeichnet ist.
Die Weiterverarbeitung muß zur Vermeidung von Qualitätsverlusten so schnell wie möglich erfolgen. Nach dem Wiegen der Proben (Angabe in Gramm mit 2 Dezimalstellen) werden sie in hitzestabile Reagenzgläser gegeben und nach Zugabe der zehnfachen Mengeaqua dest. 30 min. im Wasserbad gekocht. Nach Abkühlen werden die Proben bei 20 000 upm 20 min. lang in einer Beckman-Ultrazentrifuge sedimentiert und der Überstand nach Abpipettieren bei -30°C gelagert. Ohne Qualitätsverlust können die Proben bis zu 3 x aufgetaut werden (60).

### 5.2.2. Radioimmunassay zur Gastrinbestimmung

Die radioimmunologische Gastrinbestimmung erfolgte nach der Methode von Londong et al. (1975) unter Verwendung des spezifischen Gastrin-Antiserums 2604 (Rehfeld et al.). Dieses Antiserum erfaßt die Komponenten I, II (big), III (little) und IV (mini-Gastrin). Die Trennung des antikörpergebundenen vom freien Gastrin wird mit Hilfe eines präzipitierenden zweiten Antikörpers (Antikaninchen-$\gamma$-Globulin der Fa.Wellcome) erreicht. Als Standard wird synthetisches (15-Leucin)-Humangastrin (Wünsch) verwendet, dessen immunoidentisches Verhalten mit endogenem

Gastrin von Mensch und Ratte erwiesen ist (Klewar 1977). Die Markierung von synthetischem Humangastrin I (Fa.ICI, England) wird mit $^{125}$Jod nach der Chloramin-T-Methode (Hunter und Greenwood 1862) in Anlehnung an eine Modifikation von Hunter und Ganguli (1972) durchgeführt. Durch zweimalige Gelchromatographie (Sephadex G 10 bzw. G 25/50) erfolgt die Reinigung des Gastrin-Tracers (Yalow und Berson 1973), der im Mittel eine spezifische Aktivität von 426 µ Ci/µg synthetisch Humangastrin aufweist.
Die bei der Qualitätskontrolle mit diesem RIA im Serum erreichte Intraassay-Variation betrug 5,2 % für den normalen sowie 6,9 % für den hohen Bereich. Die Interassay-Variation lag bei 10,2 % bzw.9,9 % (Londong et al.). Detaillierte Angaben sind der Arbeit "Automatisierbare Methode der radioimmunologischen Bestimmung von Gastrin" zu entnehmen (54).

### 5.2.3. Einfluß des Zeitintervalls Gewebeentnahme - Weiterverarbeitung auf den Gastringehalt

Nachdem Malmström und Stadil darauf hingewiesen hatten, daß bei einem Zeitintervall von 15 min. zwischen Gewebeentnahme und Weiterverarbeitung (Kochen) ein Abfall des meßbaren Gastringehalts auf 50 % erfolgt (60), wurde der Einfluß dieses Zeitraums in einem eigenen Vorversuch bestimmt.
Bei 4 Ratten wurde das Antrum sofort nach der Tötung entnommen, in 6 gleiche longitudinale Streifen, an der großen Kurvatur beginnend, geteilt und jeweils 0, 5, 10, 20, 30 und 60 min. nach Entnahme in das kochende Wasserbad gegeben. Bei der radioimmunologischen Gastrinbestimmung zeigte sich bei allen Proben, die 10 min. nach Entnahme gekocht worden waren, ein Anstieg der gemessenen Gastrinkonzentration von ca. 15 % gegenüber den als Ausgangswert genommenen 0-Proben. Nach 30 min. fand sich ein Verlust von 15 % gegenüber den Ausgangswerten, der nach 60 min. 50 % betrug.
Die von Malmström et al. beschriebene Abnahme des meßbaren Gastringehalts in Abhängigkeit von der Zeitdauer bis zur Weiter-

verarbeitung des Gewebes wurde damit tendenziell bestätigt; doch fand sich in der eigenen Untersuchung erst nach einem Intervall von 60 min. ein Verlust von 50 % der meßbaren Gastrinkonzentration.

## 6. Statistische Methoden

Die Berechnung statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den untersuchten Kollektiven erfolgte mit dem Wilcoxon-Rang-Test.
Die Differenz von Anzahl und Schwere von Magenschleimhautläsionen zwischen den Kollektiven mit bzw. ohne Vagotomie wurde mit dem 4-Felder-Test (chi-square) berechnet. Alle statistischen Auswertungen wurden im Rechenzentrum der Medizinischen Klinik Innenstadt München durchgeführt.

In der vorliegenden Arbeit verwendete Abkürzungen:

| | |
|---|---|
| ACTH | Adrenocorticotropes Hormon |
| HCL | Salzsäure |
| HDC | Histidindecarboxylase |
| HVL | Hypophysenvorderlappen |
| STH | Somatotropes Hormon |

C) Ergebnisse

1. Überlebenszeit der Tiere

Die postoperative Überlebenszeit der Ratten nach trunkulärer Vagotomie wird - abgesehen von direkten Op-Folgen - entscheidend von der Art der Ernährung bestimmt.
Die Zahl der insgesamt überlebenden Tiere schwankte zwischen 50 und 78 % (n=85). Teilt man das Gesamtkollektiv nach seiner Ernährungsform - entweder Standardtrockenfutter oder breiige Sondennahrung - auf, so zeigt sich, daß durch flüssige Nahrung die postoperative Letalität um 43 % gesenkt werden kann.

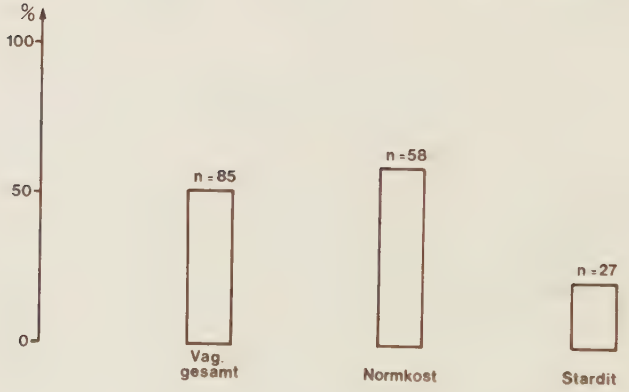


Abb. 11:
Postoperative Letalität. Ernährung mit flüssiger Kost erhöht die Anzahl überlebender Tiere von 48 % bei standardernährten auf 78 %.

Als Ursache dafür ist eine als Folge der kompletten Vagotomie ohne Drainageoperation auftretende Magenentleerungsstörung zu sehen, die durch eine entsprechende Anpassung der Ernährung deutlich gesenkt werden kann. Für diese Deutung sprechen folgende Beobachtungen:

1. Die Tiere zeigten häufig präfinal massives Erbrechen. Bei den mit Normkost ernährten Tieren fanden sich autoptisch bis auf das 4- bis 5-fache ihrer ursprünglichen Größe dilatierte Mägen.

2. Gegenüber einer deutlichen postoperativen Gewichtszunahme der breiig ernährten Tiere ist eine ebenso deutliche Gewichtsabnahme der mit Trockenfutter ernährten Tiere festzustellen ( siehe Gewichtsverhalten!).

3. Die absolute Überlebenszeit der Tiere war in der Regel länger als bei einer peroperativen Schädigung als Todesursache zu erwarten gewesen wäre.

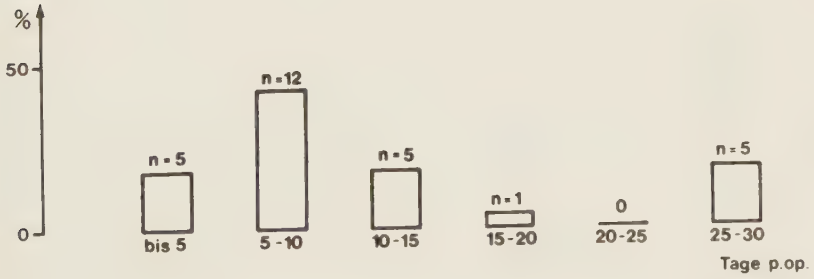


Abb. 12:
Zeitliche Verteilung der postoperativen Sterblichkeit bei 28 vagotomierten Ratten.

Abbildung 12 läßt erkennen, daß dem Op-Trauma und seinen direkten Folgen wie Blutung oder Peritonitis mit 17,5 % bis zum 5. postoperativen Tag eine geringe Rolle zukommt. 82,5 % der Tiere starben am 5. und 30. p.op.Tag. Auch dies läßt - in Zusammenhang mit den anderen Beobachtungen an die Folge einer Malnutrition als Todesursache denken.

## 2. Gewichtsverhalten

### 2.1. Körpergewicht

Das postoperative Gewichtsverhalten der vagotomierten Ratten wurde als ein objektivierbarer Parameter für das Befinden der Tiere herangezogen. Auch hier zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit von der Ernährungsform: Gegenüber einer durchschnittlichen Gewichtsabnahme von 23 g in der Gruppe der mit Standardfutter ernährten Tiere war in der Gruppe der flüssig ernährten Ratten eine Gewichtszunahme von 37 g festzustellen.

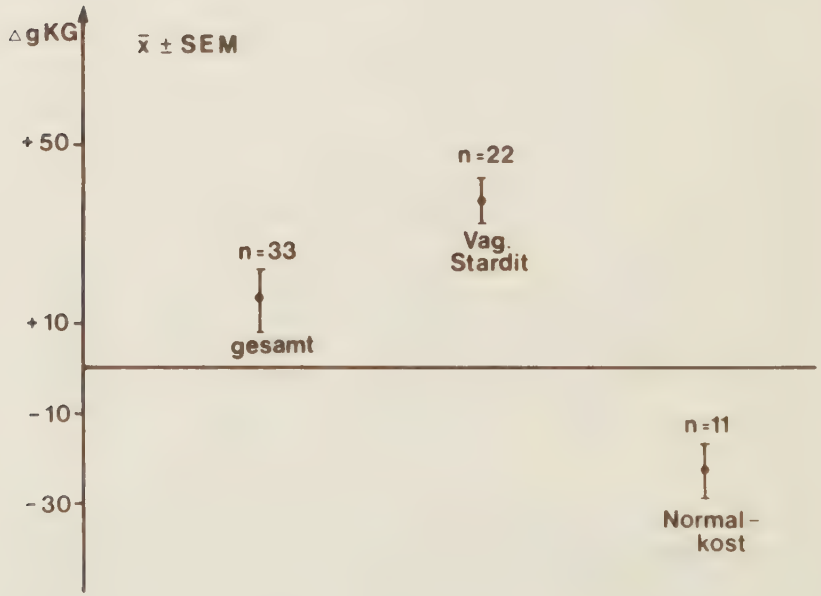


Abb. 13: Gewichtsverhalten nach Vagotomie. Innerhalb von 6 Wochen p.op. ist in Abhängigkeit von der Ernährungsform eine deutliche Zu- bzw. Abnahme feststellbar.

Bezogen auf ein durchschnittliches Ausgangsgewicht von 280 g beträgt die Zunahme 15 %, die Abnahme 8 %.

2.2. Magengewicht

Bei der routinemäßigen Feststellung der Magengewichte, wobei ausschließlich der Drüsenmagen gewogen wurde, fiel anfänglich ein weitaus höheres Magengewicht der vagotomierten Ratten im Vergleich mit unbehandelten Kontrolltieren auf:

Magengewicht (MG) bezogen auf 100 g KG in g: (MW $\pm$ SD)

| Vagotomie | Kontrolle |
|---|---|
| $\bar{x}$ = 0,63 $\pm$ 0,5 | $\bar{x}$ = 0,33 $\pm$ 0,07 |

Es stellte sich daraus die Frage, ob die Vagotomie einen trophischen Effekt auf einen oder mehrere Bestandteile der Magenwand haben könnte. Zu diesem Zweck wurden histologisch Magenwandquerschnitte im Fundusbereich von vagotomierten Tieren mit denen von Kontrolltieren verglichen; dabei zeigte sich eine deutliche Verdickung im Sinne einer Hypertrophie der muscularis propria des Drüsenmagens bei vagotomierten Tieren, eine glanduläre Hyperplasie,wie man sie als Vagotomiefolge erwarten könnte, war jedoch nicht nachweisbar.

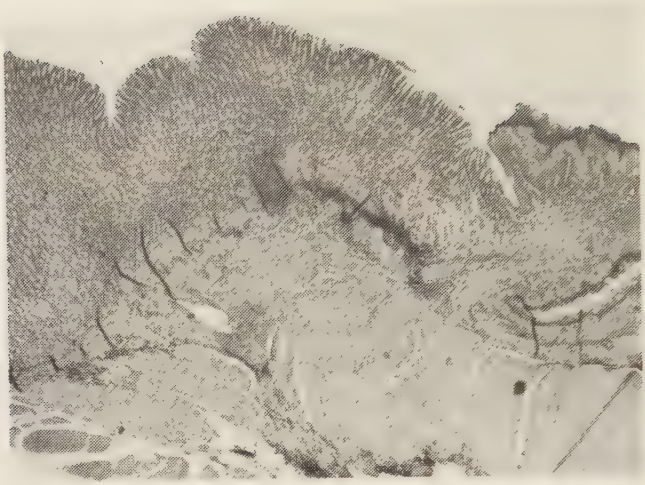

Abb. 14: Querschnitt durch einen Rattenmagen im Corpusbereich nach Vagotomie (Färbung: HE, Verg. 4-fach); glanduläre Hyperplasie nicht nachweisbar; muscularis propria geringfügig verdickt.

Diejenigen Tiere, die eine so deutliche Magengewichtszunahme zeigten, waren postoperativ alle mit Standardfutter ernährt worden. Nachdem die Tiere im weiteren Versuchsablauf ausschließlich mit breiiger Sondennahrung gefüttert wurden, war dieser Gewichtsunterschied nicht mehr feststellbar; mit Stardit ernährte und Kontrolltiere hatten - bezogen auf 100 g Körpergewicht - die gleichen Magengewichte.

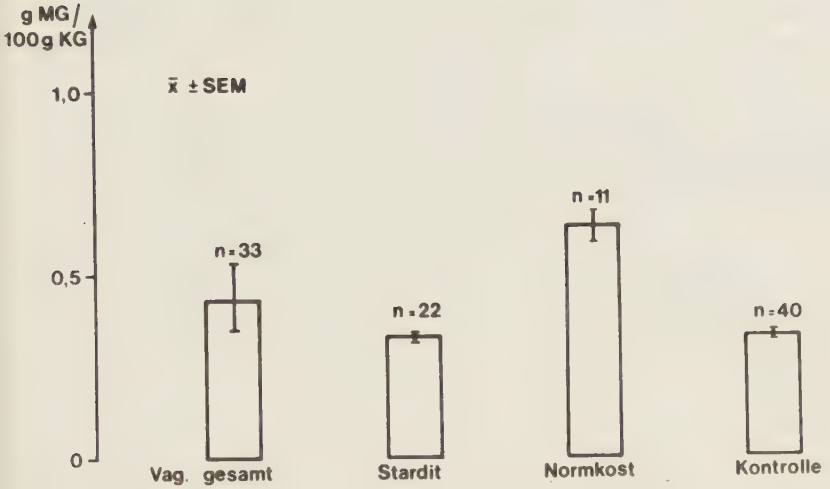


Abb. 15: Vergleich von Magengewichten vagotomierter und Kontrollratten sowie ihre Abhängigkeit von der Ernährungsform.

Die beobachtete Magengewichtszunahme der normal ernährten Tiere um das Doppelte gegenüber Vergleichstieren, ist, nach Übergang auf Breinahrung, nicht mehr erkennbar.

Das Gewichtsverhältnis Fundus zu Antrum lag im Mittel bei Kontrolltieren bei 3,5 : 1; eine Veränderung dieser Relation durch Vagotomie ist nicht erkennbar. Feinere strukturelle Veränderungen der Magenwand, durch die Vagotomie verursacht, lassen sich jedoch mit diesem relativ groben Parameter des Magengewichts nicht feststellen.

### 3. Vagotomie-Erfolgskontrolle

Eine komplette Vagotomie war als Voraussetzung für die nachfolgenden Untersuchungen gefordert worden. Für die Überprüfung wurden folgende Methoden herangezogen:

- regelmäßig intraoperative Messung des Schleimhaut-pH im Fundusdrüsenbereich nach Pentagastrinstimulation (siehe Methodik)
- histologische Untersuchung des distalen Oesophagus nach Vagotomie auf Vagusfasern
- makroskopischer Aspekt bei der Tötung: stark dilatierte, atonische Mägen.

### 3.1. Intraoperative pH-Messung

Der durchschnittliche intraoperativ vor Vagotomie gemessene pH-Wert lag nach Pentagastrinstimulation bei 1,97 $\pm$ 0,49, nach Vagotomie stieg er auf 4,1 $\pm$ 0,83 an (n= 105).

Abb. 16: Praeoperativer intragastraler pH-Wert und Anstieg nach trunkulärer Vagotomie.

Die statistische Prüfung mit dem Wilcoxon-Rang-Test ergab einen signifikanten Unterschied mit $p < 0{,}0005$. In wenigen Fällen gelang es nicht, den geforderten pH-Wert von 3,5 zu erreichen; bei 3 Ratten fanden sich schon vor der Vagotomie hohe pH-Werte, so daß eine ungenügende Stimulation, evtl. durch falsche Injektionstechnik angenommen werden mußte. Bei 11 Tieren blieb der pH-Wert trotz makroskopisch vollständiger Vagotomie niedrig. Als Ursache könnten Verwachsungen oder intramural verlaufende Nervenfasern infrage kommen. Nach dem makroskopischen Aspekt bei der Tötung der überlebenden Tiere ergab sich jedoch kein Anhalt für eine unvollständige Vagotomie.

### 3.2. Histologische Untersuchung

Bei der histologischen Kontrolle auf Vollständigkeit der Vagotomie wurde bei einigen Tieren postoperativ der distale Oesophagus auf verbliebene Nervenfasern hin untersucht. In allen Fällen fand sich kein Nervengewebe mehr (Abb. 17/18).

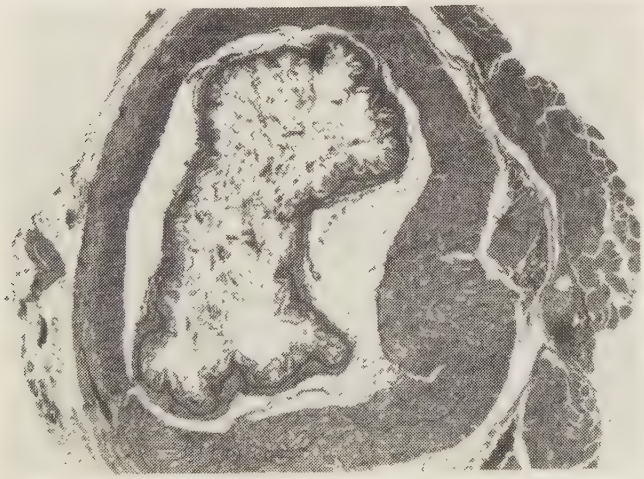

Abb. 17: Histologisches Präparat (Färbung HE, Vergr.4-fach) eines normalen Rattenoesophagus. Auf beiden Seiten des Oesophagus sind dicke Vagusäste erkennbar.

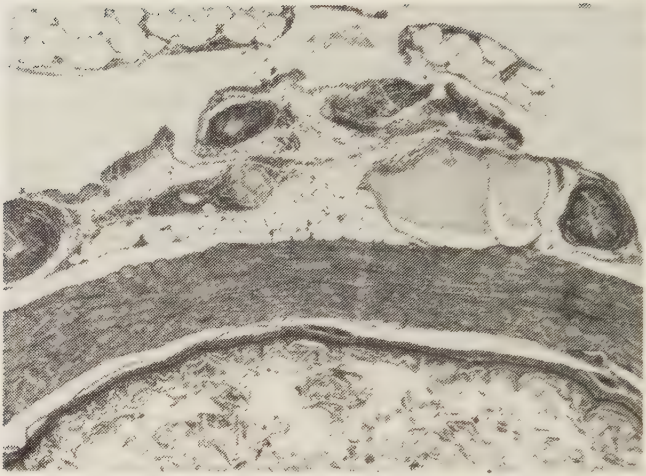

Abb. 18: Querschnitt durch den abdominalen Oesophagus einer vagotomierten Ratte (Färbung HE, Vergr. 4-fach), keine Vagusfasern mehr erkennbar, statt dessen durch Markierungsfäden hervorgerufene Fremdkörpergranulome.

## 4. Häufigkeit und Schweregrad streßbedingter Magenschleimhautveränderungen

Von 20 Ratten, die ausschließlich einem 12-stündigen Immobilisationsstreß unterzogen waren, zeigten 50 % (n=10) streßbedingte Magenschleimhautveränderungen von unterschiedlichem Schweregrad. Diese Veränderungen wurden aufgrund ihres makroskopischen Aspekts nach Anzahl, Tiefe und Durchmesser 3 Schweregraden zugeordnet. Zur Erläuterung werden den Graden entsprechende Abbildungen beigefügt (siehe Abb. 19 a-c):

| | |
|---|---|
| Schweregrad I: | Punktförmige vereinzelte Erosionen, abwischbare Blutungen |
| Schweregrad II: | Mittelgroße (Ø bis 3 mm ),teilweise oberflächliche Erosionen in größerer Anzahl. |
| Schweregrad III: | Multiple großflächige Erosionen oder Ulcera mit Hämatinauflagerung, deutlich sichtbarer Schleimhautdefekt. |

Abb. 19 a: Magenschleimhaut nach Immobilisationsstreß mit vereinzelten Blutungen und Erosionen, ausschließlich im Corpusbereich lokalisiert: Schweregrad I.

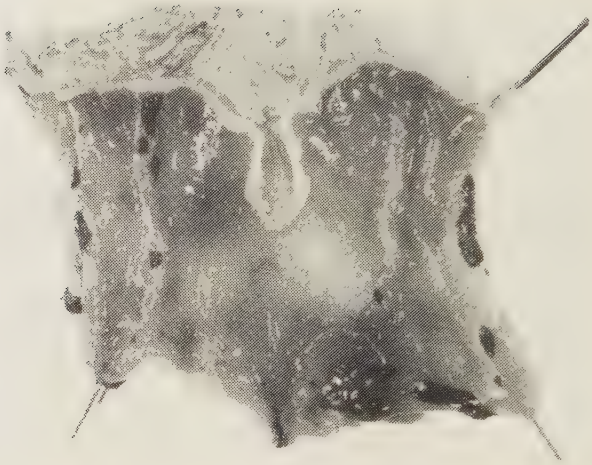

Abb. 19 b: Magenschleimhautveränderungen entsprechend Schweregrad II.

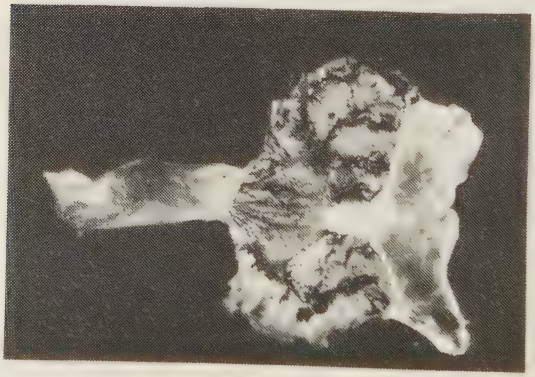

Abb. 19 c: Multiple Erosionen und Ulcera, die sich auf den gesamten Magen ausdehnen: Schweregrad III.

Von den 20 Tieren der Streßgruppe zeigten nach dieser Einteilung 10 Mägen keine Schleimhautveränderungen. Von den 10 Tieren mit Streßerscheinungen hatten 4 Veränderungen entsprechend dem Schweregrad I und jeweils 3 Tiere vom Grad II und III; das heißt, 50 % der nicht vagotomierten Ratten hatten makroskopisch sichtbare Streßerscheinungen an der Magenschleimhaut, von denen mehr als die Hälfte (60 %) mittel- bis hochgradige Läsionen erkennen ließ. Von insgesamt 22 Tieren,die 6 Wochen vor der Streßexposition trunkulär vagotomiert worden waren, zeigten 17 Mägen keinerlei streßbedingte Läsionen. Von den 5 Tieren mit makroskopisch sichtbaren Streßerosionen wurden 3 dem Schweregrad I und 2 dem Grad II zugeordnet, kein einziger bot Veränderungen vom Schweregrad III. Das heißt, prozentual ausgedrückt, 77 % ohne Schleimhautdefekte stehen nur 22,7 % mit Streßläsionen gegenüber, die jedoch nur leicht-bis mittelgradig waren.

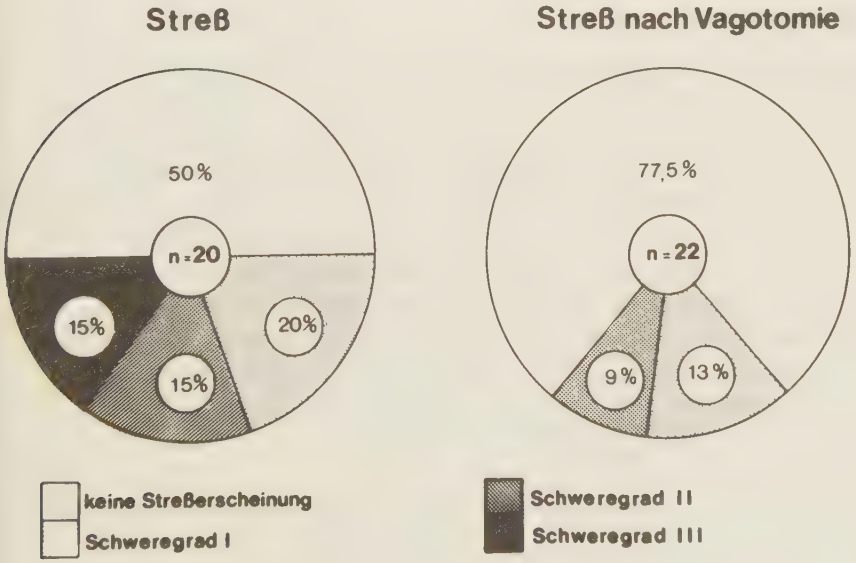


Abb. 20: Prozentuale Verteilung der Häufigkeit und Schwere von Schleimhautläsionen bei vagotomierten Ratten und Kontrolltieren nach 12-stündigem Immobilisationsstreß.

Zusammenfassend ergab sich folgendes Ergebnis:

1. Gegenüber 50 % in der Streß-Gruppe zeigen 77 % in der Gruppe Vagotomie und Streß keine Magenschleimhautveränderungen. Die statistische Prüfung mit dem 4-Felder-Test ergab einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) zwischen diesen Gruppen.

2. Der Schweregrad der Läsionen wird durch Vagotomie deutlich verringert: Kein einziger Magen zeigt nach vorausgegangener Vagotomie Veränderungen des Schweregrades III gegenüber 15 % ($n = 3$) bei alleinigem Streß. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

## 5. Aktivität der Histidindecarboxylase (HDC) der Magenschleimhaut nach Vagotomie

### 5.1. Vorversuch

Der Gehalt der Magenschleimhaut an Histidindecarboxylase (HDC) wurde zunächst in einem 9 Tiere umfassenden Vorversuch gemessen, um nach anfänglich aufgetretenen Schwierigkeiten, besonders aufgrund der erheblichen Aktivitätsschwankungen, die Durchführbarkeit der Bestimmungsmethode (Isotopenmikrodilution) zu überprüfen. 5 unbehandelten Kontrolltieren wurden 4 Tiere mit trunkulärer Vagotomie gegenübergestellt. Die Einzelwerte der von jeder Gewebeprobe durchgeführten 5-fach-Bestimmung wurden ermittelt. Nach Abzug der Leerwerte, der aus einer Dreifachbestimmung ermittelt wurde, erhält man ein Maß für die HDC-Aktivität der Magenschleimhaut; die Angabe erfolgt in cpm/mg Naßgewicht.

Tabelle 1: HDC-Aktivität der Magenschleimhaut bei unbehandelten Kontrolltieren bzw. nach Vagotomie.

| Kontrollen n = 5 | Vagotomie n = 4 |
|---|---|
| 65 | 255 |
| 132 | 316 |
| 181 | 425 |
| 182 | 480 |
| 194 | |

Eine graphische Darstellung der unterschiedlichen HDC-Aktivität beider Gruppen zeigt Abbildung 21.

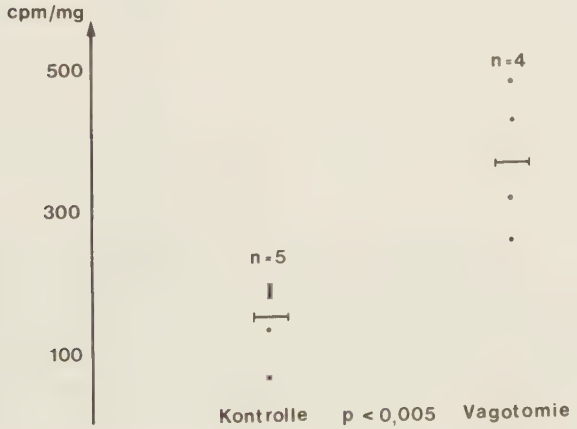


Abb. 21: HDC-Aktivität der Magenschleimhaut vagotomierter Ratten im Vergleich mit unbehandelten Kontrolltieren.

Die statistische Prüfung mit dem Wilcoxon-Rang-Test zeigte, daß die Werte der Kontrollgruppe signifikant niedriger lagen ($p < 0{,}005$).

## 5.2. Hauptversuch

Im Hauptversuch sollte die HDC-Aktivität in der Magenschleimhaut unbehandelter Kontrolltiere (n=10) mit der von Tieren nach trunkulärer Vagotomie (n=14) verglichen werden.

Tabelle 2: HDC-Aktivität der Magenschleimhaut nach Mitteilung und Abzug des Leerwertes (cpm/mg wet weight)

| Kontrolle n = 10 | Vagotomie n = 14 |
|---|---|
| 69 | 225 |
| 129 | 254 |
| 195 | 266 |
| 200 | 277 |
| 303 | 287 |
| 365 | 414 |
| 410 | 509 |
| 444 | 616 |
| 451 | 697 |
| 647 | 773 |
| | 937 |
| | 1029 |
| | 1290 |
| | 1321 |

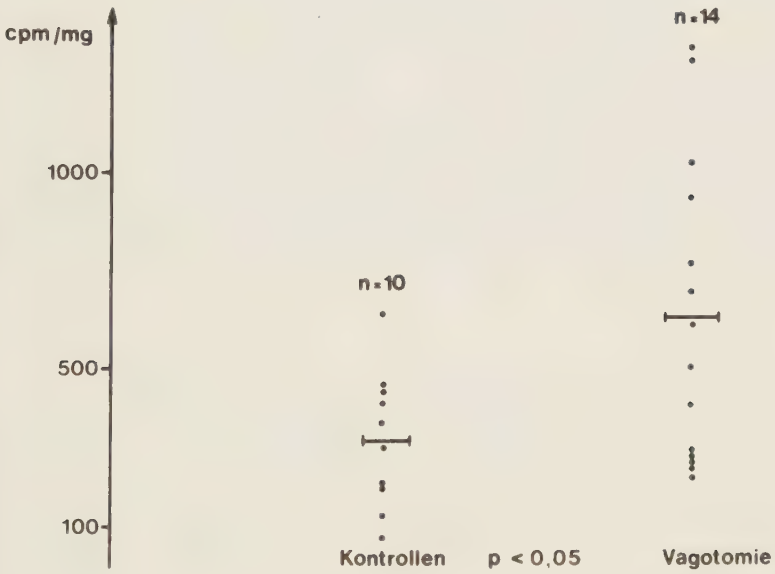


Abb. 22: HDC-Aktivität in der Magenschleimhaut vagotomierter sowie unbehandelter Kontrolltiere.

Trotz der großen individuellen Schwankungsbreite ist in beiden Versuchsreihen eine über 100%ige Erhöhung der HDC-Aktivität vagotomierter Tiere festzustellen.
Dieser Unterschied war in der statistischen Auswertung nach dem Wilcoxon-Rang-Test signifikant ($p < 0,05$).

## 6. Verhalten von Serumgastrin und Gastringehalt in den Geweben des oberen Gastrointestinaltraktes

### 6.1. Veränderungen des Gastringehaltes unter Einfluß von Vagotomie und/oder Streß im Serum, Corpus, Antrum, Duodenum und Pankreas

Die bei der radioimmunologischen Messung (s.Kap.Methodik) gefundenen Gastrinkonzentrationen wurden für das Serum auf pg/ml, die Gewebekonzentrationen auf ng/g Gewebe umgerechnet. In Tabelle 3 sind die ermittelten Werte für die einzelnen Gruppen dargestellt ($\bar{x} \pm$ SEM).

Tabelle 3: Gastringehalt von Serum und Gewebe ($\bar{x} \pm$ SEM) bei Kontrolltieren sowie mit Vagotomie und/oder Streß behandelten Tieren.

| | Kontrolle | Streß | Vagotomie | Vag./Streß |
|---|---|---|---|---|
| Serum pg/ml | 41 ± 2,6 | 119 ± 20 | 323 ± 35 | 310 ± 37 |
| Gewebe ng/g | | | | |
| Corpus | 18 ± 6 | 40 ± 8 | 57 ± 13 | 68 ± 22 |
| Antrum | 2801 ± 386 | 4458 ± 405 | 6922 ± 777 | 5497 ± 635 |
| Duodenum | 201 ± 40 | 213 ± 28 | 176 ± 46 | 220 ± 117 |
| Pankreas | 4,6 ± 1,7 | 7,6 ± 1,6 | 4,4 ± 1,7 | 4,8 ± 1,4 |

Beim Vergleich der untersuchten Gewebekonzentrationen zeigt sich eine vom Antrum über das Duodenum zum Corpus hin abnehmende nachgewiesene Gastrinmenge, die niedrigsten Werte werden im Pankreas gemessen.
In den Abbildungen 23 bis 27 sind die Veränderungen des Gastringehaltes unter Einfluß von Vagotomie und/oder Streß im Vergleich mit unbehandelten Kontrollen für die untersuchten Organe einzeln dargestellt. Beachte die wegen der großen absoluten Unterschiede im Gastringehalt der einzelnen Gewebe notwendig gewordene Verschiedenheit der Maßstäbe.

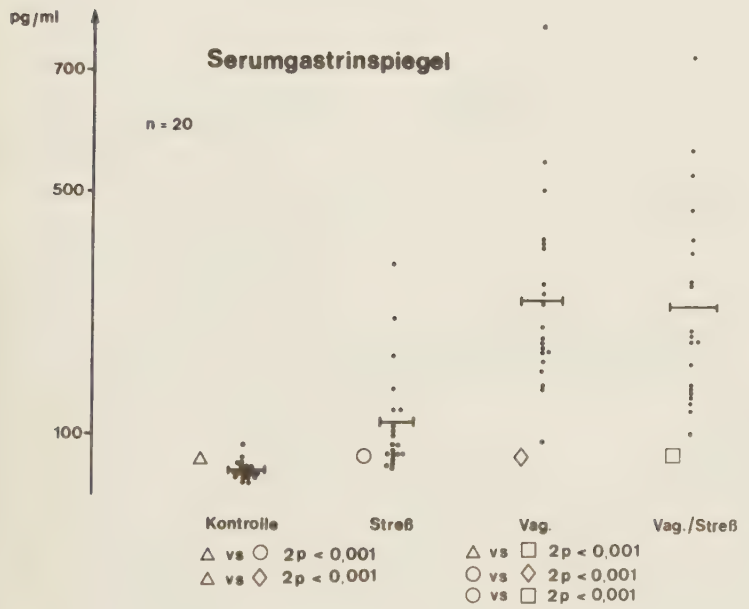


Abb. 23: Gastrinspiegel im Serum bei Kontrollen nach Streß und/oder Vagotomie; Darstellung statistisch signifikanter Unterschiede.

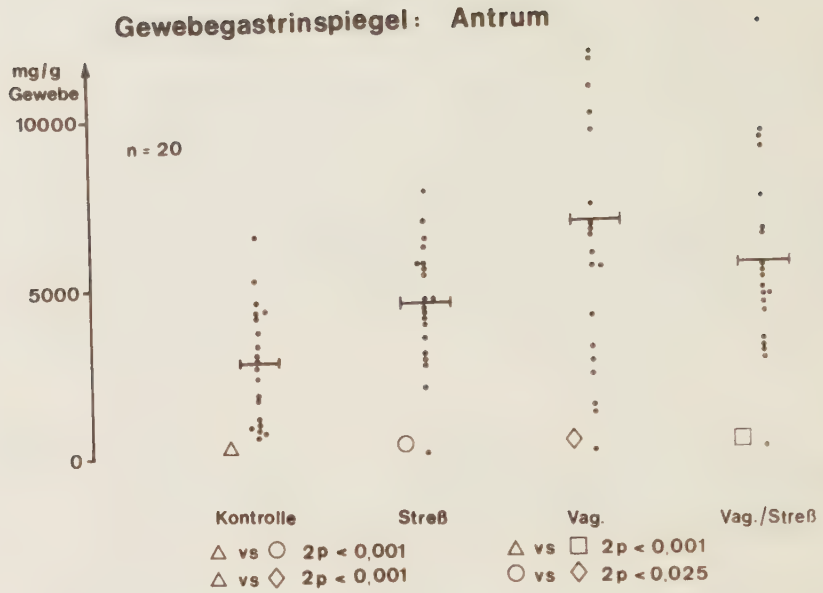


Abb. 24: Gastrinspiegel im Antrum des Rattenmagens.

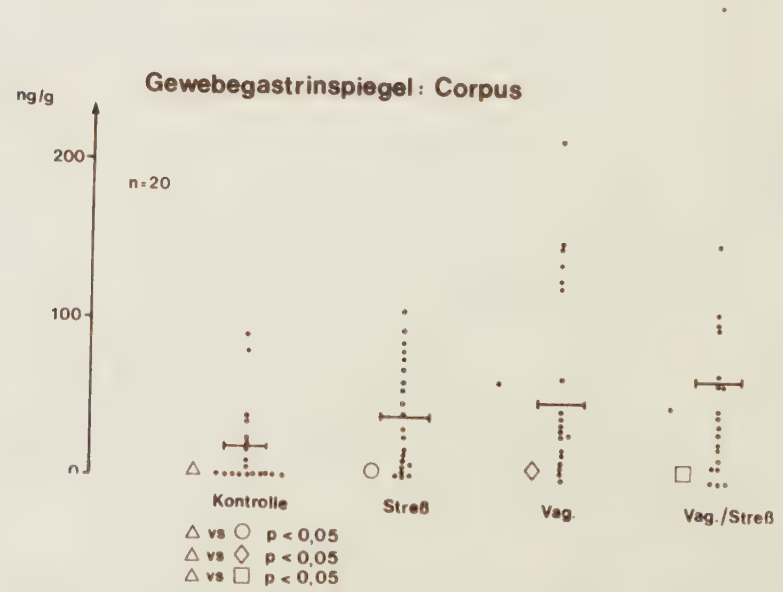


Abb. 25: Gastrinspiegel im Corpus ventriculi

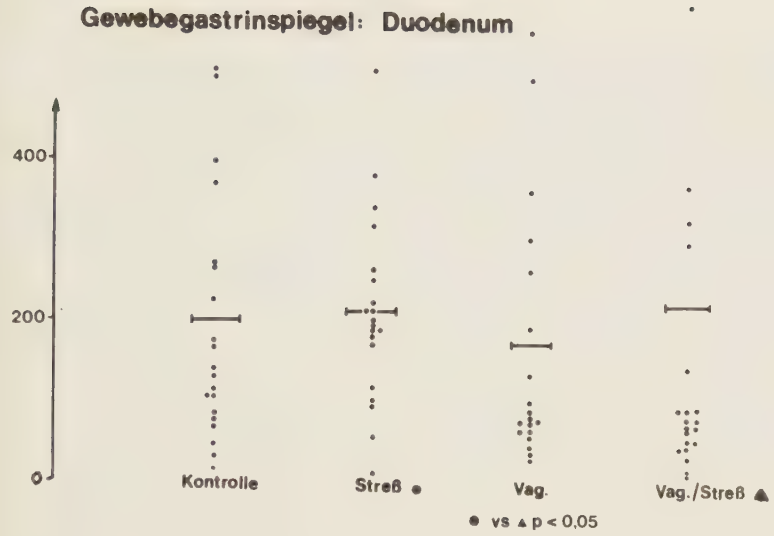


Abb. 26: Gastrinspiegel im Duodenum der Ratte

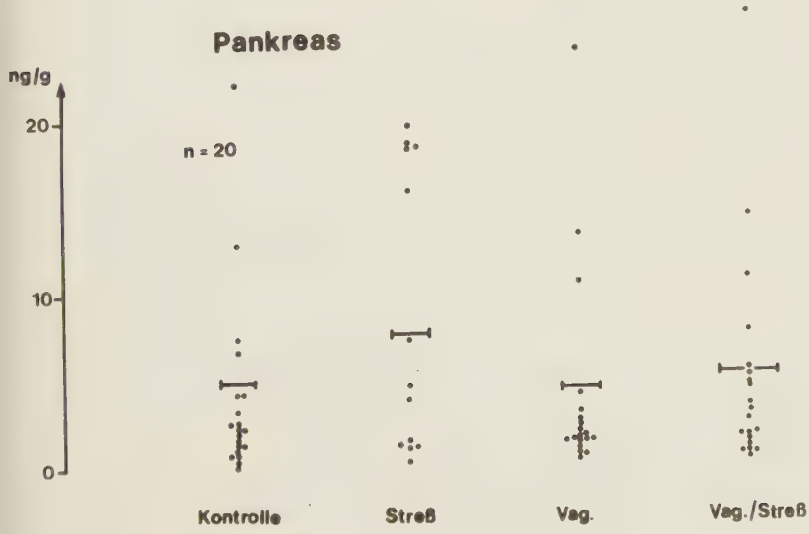


Abb. 27: Gastrinspiegel im Rattenpankreas; beachte den gegenüber den anderen Geweben um ein Vielfaches kleineren Maßstab.

Bei großen Differenzen innerhalb der Absolutwerte zeigen doch alle untersuchten Organe sowie das Serum eine gleichsinnige Tendenz: Sowohl nach Vagotomie als auch nach 12-stündigem Immobilisationsstreß ist die Gastrinkonzentration deutlich erhöht. An den Orten mit der absolut gesehen höchsten Gastrinkonzentration, nämlich Serum und Antrum, erhöht zusätzlicher Streß nach vorausgegangener Vagotomie den Gastringehalt nicht weiter; in Corpus und Duodenum zeigt sich dagegen noch ein weiterer Anstieg durch Streß.

Bei der statistischen Prüfung mit dem Wilcoxon-Rang-Test ergaben sich folgende signifikanten Unterschiede:

a) Serum

1. Die Kontrollen liegen signifikant niedriger ($2p < 0{,}001$) als
   - Streß
   - Vagotomie
   - Vagotomie und Streß

2. Die Streßgruppe liegt signifikant ($2p < 0{,}001$) niedriger als
   - Vagotomie
   - Vagotomie und Streß

3. Die Gruppe "Vagotomie" unterscheidet sich nicht signifikant ($2p < 0{,}2$) von der Gruppe "Vagotomie und Streß"

b) Corpus

Kontrollen liegen signifikant ($2p < 0{,}01$) niedriger als
- Vagotomie
- Streß
- Vagotomie und Streß

c) Antrum

1. Kontrollen sind signifikant niedriger ($2p < 0{,}001$) als
   - Vagotomie
   - Streß
   - Vagotomie und Streß

2. Die Gruppe "Streß" ist signifikant niedriger ($2p < 0{,}025$) als die Gruppe Vagotomie

d) Duodenum

Die Gruppe "Streß" liegt signifikant niedriger ($2p < 0{,}01$) als die Gruppe Vagotomie und Streß

e) Pankreas

Keine signifikanten Unterschiede.

Wie aus den Abbildungen 23 - 27 deutlich wird, sind Unterschiede im Verhalten der einzelnen untersuchten Gewebe bei Streß und Vagotomie erkennbar: Zusätzlich zu den sehr unterschiedlichen Ausgangskonzentrationen der Organe zeigen sie eine verschieden stark ausgeprägte Reaktion auf Vagotomie bzw. Streß. Setzt man nun die Kontrollen als Ausgangswert für das jeweilige Gewebe = 100 % und trägt die Erhöhung des Gastringehaltes als prozentuale Steigerung auf, so erhält man den in Abb. 28 dargestellten Verlauf.

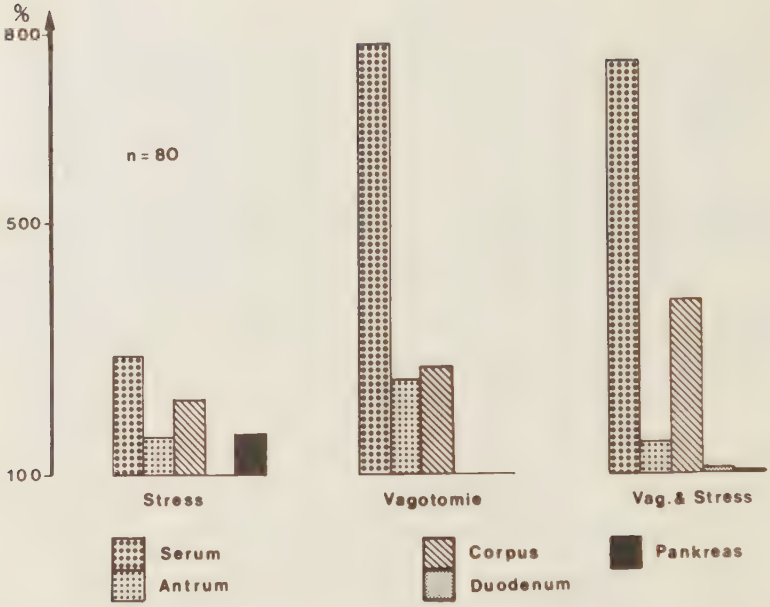


Abb. 28: Vergleichende Darstellung der unterschiedlichen Reaktion in der Gastrinantwort der untersuchten Gewebe auf Vagotomie und/oder Streß; die Kontrollen werden dabei mit 100 % als Ausgangswert angenommen.

Aus dieser Form der Darstellung lassen sich folgende Aussagen machen: Das Serumgastrin zeigt - absolut gesehen - die größte Zunahme und zwar auf das dreifache durch Streß sowie auf das achtfache durch Vagotomie. Durch zusätzlichen Streß nach Vagotomie wird es nicht mehr erhöht. Das Antrum zeigt tendenziell gleichsinnige Veränderungen in schwächerer Ausprägung; wobei maximal durch Vagotomie das 2 1/2-fache des Ausgangswertes erreicht wird. Im Magencorpus als einzigem untersuchten Gewebe wird der Gastringehalt durch Streß nach Vagotomie erhöht und zwar um 70 %; insgesamt erhöht sich die Corpus-Gastrin-Konzentration auf das 4-fache. Der Duodenum-Gastringehalt unterliegt

minimalen Schwankungen, ebenso der Pankreas-Gastrinspiegel, wobei Streß alleine eine - allerdings fragliche - Erhöhung um 60 % bewirkt.
Zu diesen Feststellungen sollen noch 2 Bemerkungen gemacht werden:

1. Handelt es sich bei den erhaltenen Werten nur um den radioimmunologisch nachweisbaren Anteil am Gastringehalt, der nicht notwendig mit dem biologisch wirksamen identisch zu sein hat,
2. darf aus der Feststellung der Gewebekonzentration einer Substanz zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht auf seinen tatsächlichen Gehalt geschlossen werden; da hierbei Synthese, Freisetzung und Abbau in einem ohne Verlauf nicht genauer bestimmbaren Verhältnis zusammenwirken.

## 6.2. Einfluß unterschiedlicher Ernährung auf die Gastrinkonzentration

Es sollte der Einfluß verschiedener Ernährungsarten (Standard-Rattenfutter bzw. Sondennahrung) auf den Gastringehalt in den untersuchten Geweben untersucht werden. Man könnte erwarten, daß der Gastringehalt bei den normal ernährten Ratten aufgrund der regelmäßig beobachteten Magendilatation über eine verstärkte Wanddehnung als gastrinfreisetzenden Mechanismus höher liegt als bei den flüssig ernährten Tieren.
Sowohl in der Gruppe "Vagotomie" als auch in der Gruppe "Vagotomie und Streß" wurden jeweils die Gastrinkonzentrationen in Serum und Antrum der beiden unterschiedlich ernährten Kollektive gegenübergestellt.
In beiden Gruppen wird die Tendenz einer höheren Gastrinkonzentration bei den mit Sondennahrung gefütterten Ratten deutlich. Eine Fehlerquelle in der Beurteilbarkeit liegt bei der insgesamt niedrigen Fallzahl und in der unterschiedlichen Größe der verglichenen Kollektive.
Die statistische Prüfung mit dem Wilcoxon-Rang-Test ergab:
In der Gruppe "Vagotomie und Streß" besteht weder im Serum-

noch im Antrumgastringehalt ein signifikanter Unterschied.
In der Gruppe "Vagotomie" war die niedrigere Gastrinkonzentration im Antrum der normal ernährten Tiere gegenüber den breiig ernährten statistisch signifikant ($p < 0{,}025$).
In keinem Fall konnte jedoch ein erhöhter Gastringehalt bei Tieren, die mit Standardfutter ernährt worden waren, festgestellt werden.

## 6.3. Vergleich der Gastrinkonzentrationen bei Ratten mit und ohne streßbedingte Magenschleimhautveränderungen

Aus der Feststellung, daß in Serum, Corpus und Antrum des Rattenmagens im Streß signifikant höhere Gastrinwerte, verglichen mit Kontrolltieren, gemessen wurden, stellte sich die Frage nach einer Beziehung zwischen dem Auftreten von streßbedingten Veränderungen der Magenschleimhaut und der Höhe der gemessenen Gastrinkonzentrationen.
In der Gruppe "Streß" wurden die Gastrinkonzentrationen in Serum, Corpus und Antrum der Tiere mit (n=10) und ohne (n=10) sichtbare Schleimhautläsionen einander gegenübergestellt (S.Tabelle 4 a).

Tabelle 4 a: Gastrinkonzentrationen ($\bar{x} \pm SD$) bei je 10 Ratten mit und ohne Streßläsionen

| Gruppe "Streß" | Serum | Antrum | Corpus |
|---|---|---|---|
| Tiere mit Schleimhautdefekten n = 10 | 133,8 ± 114,9 pg/ml | 4050 ± 1872 ng/g | 46,3 ± 30,5 ng/g |
| Tiere ohne Schleimhautdefekte n = 10 | 104,3 ± 52,9 pg/ml | 4864 ± 1748 ng/g | 32,7 ± 37,5 ng/g |

In keinem der untersuchten Gewebe bzw. Serum konnte jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Berechnung mit Wilcoxon-Rang-Test).

Dieser Vergleich wurde auch in der Gruppe "Vagotomie und Streß" zwischen Tieren mit (n=4) und ohne (n=16) sichtbare Schleimhautveränderungen angestellt. Die mittleren Gastrinkonzentrationen ($\bar{x} \pm SD$) sind in Tabelle 4 b angegeben.

Tabelle 4 b: Mittlere Gastrinkonzentrationen ($\bar{x} \pm SD$) der Tiere mit (n=4) und ohne (n=16) Streßerosionen und vorausgegangener Vagotomie.

| Gruppe "Vag./Streß" | Serum | Antrum | Corpus |
|---|---|---|---|
| Tiere mit Schleimhautdefekten n = 4 | 229 ± 127 pg/ml | 3546 ± 2620 ng/g | 36,7 ± 33,4 ng/g |
| Tiere ohne Schleimhautdefekte n = 16 | 329 ± 173 pg/ml | 5984 ± 2749 ng/g | 76,3 ± 109 ng/g |

Auch hier waren weder im Serum noch im Antrum oder Corpus des Rattenmagens signifikante Unterschiede in der Höhe der Gastrinkonzentration nachweisbar.
Es besteht demnach in dieser Untersuchung keine Beziehung zwischen der Höhe des Gastringehalts in Serum und untersuchten Organen der Ratte und dem Auftreten von streßbedingten Veränderungen der Magenschleimhaut.

## D) Diskussion

### 1. Diskussion der Methodik

#### 1.1. Streßmethode

Das akute Auftreten multipler Läsionen der Magenschleimhaut ist nach Selye das sicherste und konstanteste Zeichen einer Streßsituation (98). Zahlreiche und methodisch völlig verschiedene Verfahren an mehreren Tierspezies wurden beschrieben, die als gemeinsames Merkmal die akute Schleimhautläsion am Magen erzeugten: Immobilisation (restraint) in Normothermie und Hypothermie, Anstrengungs- bzw. Ermüdungsversuche (exertion), Pylorusligatur, Hypoxie, Schock, Verbrennung, Kälteexposition, Hunger, Pharmaka (12,13,76).

Aus mehreren Gründen wurde die Ratte zu einem der am häufigsten verwendeten Versuchstiere. Insbesondere ihre Wirtschaftlichkeit, die guten Kenntnisse über physiologische und biochemische Abläufe bei der Ratte, ihre hohe Empfindlichkeit gegenüber Streßsituationen und eine hohe, konstante Ulcusinzidenz beim Immobilisationsstreß sind vorteilhaft (12). In der nachfolgenden Tabelle sind die gebräuchlichsten Streßmodelle an der Ratte sowie ihre Vor- und Nachteile aufgeführt (s.Tabelle 4).

Aus folgenden Gründen wurde in der vorliegenden Untersuchung die zuerst 1936 von Selye beschriebene und von Rossi et al. 1956 weiterentwickelte Immobilisationsstreßmethode über 12 Stunden gewählt (76,98): Es handelt sich um eine einfache, effiziente und standardisierte Methode zur Erzeugung typisch lokalisierter Streßulcera; es ist keine chirurgische Präparation (z.B.Pylorusligatur) mit der Möglichkeit einer weiteren, schwer objektivierbaren Streßsituation erforderlich. Obwohl nach 12-stündiger Immobilisation noch keine maximale Ulcusinzidenz erreicht wird, wurde dieser Zeitraum zum Vergleich des Verhaltens von HDC und Gastrin gewählt, da nach den Untersuchungen von Permanetter eine maximale HDC-Aktivität nach 12 Stunden auftritt (12,13,68).

Ein Nachteil der Methode liegt in der relativ niedrigen Ulcushäufigkeit im Vergleich mit kombinierten Verfahren: Kurzfristige Immobilisation in Hypothermie oder nach zweitägiger Nahrungskarenz führt zu einer höheren Ulcus-Rate als nach alleiniger 14-stündiger Immobilisation (48).

Tabelle 5: Experimentelle Methoden zur Erzeugung akuter Magenschleimhautläsionen (Streßulcera) bei der Ratte.

| Streßmodell | Vorteile | Nachteile |
|---|---|---|
| Immobilisation<br>- Normothermie<br>- Hypothermie<br>+ Hunger | einfach keine chir. Präparation;konstant. Auftreten von Ulcera im Magencorpus;geeignet zur Testung antiulcerogener Medikamente | in Normothermie u.ohne vorheriges Fasten rel. milde Streßform - vergleichsweise niedrige Ulcushäufigkeit |
| Anstrengung<br>(exertion)<br>(Tretmühle,rotierende Trommel,<br>Schwimmversuch) | konstantes Auftreten typisch lokalisierter Ulcera; einfache effiziente Technik. | schlecht quantifizierbar zentraldämpfende Medikamente können nicht getestet werden |
| Shay-Ratte<br>(Pylorusligatur) | (bedingt) geeignet zur Untersuchung des Sekretionsverhaltens im Streß | häufig atypische Ulcera im Vormagen chir.Präparation erforderlich. Evtl.Beeinflussung des Sekretionsverhaltens (Antrumdehnung) |
| Hämorrhagischer Schock<br>durch Entbluten | gut steuerbare Methode, Entstehung typischer Streßulcera im Drüsenmagen | Fraglich vergleichbar mit anderen Streßmodellen, Übertragbarkeit auf andere Streßmodelle unsicher. |

Die Wirksamkeit präventiver oder protektiver Einflüsse kann an einem Modell mit hoher Ulcus-Rate besser beurteilt werden. Bei der Betrachtung der Streßmethode darf nicht übersehen werden, daß in einem gewissen, schlecht quantifizierbarem Ausmaß auch die "Kontrolltiere" einem milden Streß ausgesetzt sind: 24-stündiges Fasten vor der Tötung, Unterbringung in einem Käfig mit eingeschränkter Bewegungsmöglichkeit, Umgebungsfaktoren im Tierstall (Lärm, Gerüche, künstliche Beleuchtung) sowie der Kontakt mit anderen Ratten stellen ebenfalls eine Streßbelastung dar.
Die Immobilisation stellt eine spezielle, bei der Ratte erprobte Streßmethode dar; deshalb sind bei der Ratte gefundene pathogenetische oder protektive Mechanismen nicht ohne weiteres auf andere Spezies, insbesondere nicht auf den Menschen übertragbar.

### 1.2. Histidindecarboxylasebestimmung

Zur Messung der HDC-Aktivität in der Magenschleimhaut wurde eine Isotopenmikrodilutionsmethode angewendet, die von Schauer, Aures und Hakanson entwickelt wurde (2). Das Prinzip besteht in der Messung von radioaktivem, bei der enzymatischen Umwandlung von Histidin zu Histamin entstehenden $CO_2$.
Die Methode umfaßt mehrere Arbeitsvorgänge und beinhaltet einige Fehlerquellen; mehrere Pipettiervorgänge können durch Summation zu einem beachtlichen Pipettierfehler führen.Das radioaktiv markierte Histidin hat bei kurzer Halbwertszeit eine schwankende Aktivität; Aktivitätsverluste können somit zu Meßfehlern führen. Die Dilution des marktierten $CO_2$ mit einer Szintillationsflüssigkeit aus den Reaktionsgefäßen ist nicht sicher vollständig und quantitativen, schlecht einschätzbaren Schwankungen unterworfen. Die aus denaturiertem Protein hergestellten Leerwerte weisen häufig eine sehr hohe Aktivität auf, deren Ursache unklar ist. Die Methode ist insgesamt nicht mit der Präzision eines Radioimmunassays vergleichbar, stellt jedoch, außer einer fluorometrischen Messung, das einzige anwendbare Verfahren zur Quantifizierung der HDC-Aktivität dar; eine vollständige Erfassung des frei gewordenen $^{14}CO_2$ durch Absorption an ein spezielles Filterpapier stellt eine quantitative Verbesserung der Methode dar (33).

1.3. Radioimmunologische Gastrinbestimmung

Malmström und Stadil fanden eine 50%ige Abnahme der antralen Gastrinkonzentration bei Raumtemperatur innerhalb von 15 Min. nach Gewebeentnahme (60). Eigene Untersuchungen an Ratten, die in 6 Streifen aufgeteilt, in verschiedenen Zeitabständen zwischen 0 und 60 Min. nach Entnahme gekocht worden waren, konnte dies nicht bestätigen (s.Kapitel Methodik). Selbst nach 1-stündiger Lagerung bei Raumtemperatur fand sich nur ein geringer Konzentrationsabfall. Ein regelmäßig beobachteter Anstieg der Gastrinkonzentration in den nach 10-20 Min.nach Entnahme weiterverarbeiteten Antrumportionen konnte nicht erklärt werden; da aber Gastrin im Antrum eine unterschiedliche Verteilung mit einem erhöhten Gehalt in Nähe der kleinen Kurvatur zeigt, könnte der beobachtete Anstieg mit dieser unterschiedlichen Verteilung zusammenhängen, da die Gewebeaufteilung immer gleich war und an der großen Kurvatur begann.

Ein Abfall der Gastrinkonzentration in Abhängigkeit vom Zeitraum zwischen Entnahme und Extraktion ist bei Raumtemperatur aufgrund der tryptischen Aktivität in der Magenschleimhaut wahrscheinlich, für die in frage kommenden Zeitintervalle scheint er jedoch unerheblich zu sein. Dies bestätigen Creutzfeld et al., die bei Mensch, Hund und Ratte innerhalb von 24 Stunden einen unwesentlichen Konzentrationsabfall feststellten (20).

Emas und Fyrö stellten bei 4-stündiger Lagerung von Schweineantra einen Gastrinabfall von 33 % bei 4 $^{o}$ C und von 90 % bei 27$^{o}$ C fest (24). Yalow und Berson bemerkten nur eine unbeträchtliche Abnahme der Gastrinkonzentration, wenn Gewebe 5-6 Stunden post mortem entnommen worden war (9).

An Extraktionsmethoden von Gastrin aus dem Gewebe werden 2 Möglichkeiten beschrieben: Kochen oder Homogenisieren des Gewebes bzw. die Kombination beider Methoden. Vergleiche der extrahierten Gastrinmenge ergeben eine gute Extraktionsrate bei alleinigem Kochen in Abhängigkeit von der Zeitdauer (8,60,66).

Qualitätskontrollen des Gastrin-RIA ergaben eine mit der anderer Labors gut vergleichbare Präzision, gemessen an der intra- bzw. inter-assay-Variation (s.Kapitel Methodik).Eine hohe Empfindlichkeit ist mit einer unteren Nachweisgrenze von ca. 2 pg/ml gewährleistet. Diese Qualitätskontrolle trifft jedoch nur für die Serumgastrinbestimmung zu; für die bedeutend höheren Gewebekonzentrationen sind Standardkonzentrationen nicht verfügbar.

## 2.1. Vorstellungen zur Streßulcuspathogenese bei der Ratte

Trotz intensiver experimenteller Forschungsarbeit in den letzten 20 Jahren gibt es bis heute kein einheitliches Konzept, das eine zusammenhängende Erklärung für die verschiedenartigen, z.T. widersprüchlichen Phänomene bei der Entstehung des Streßulcus anbietet. Insbesondere über lokale, an der Magenschleimhaut ablaufende Prozesse (Störungen in der Mikrozirkulation, Wasserstoffionenrückdiffusion, ulcerogene Wirkung der Gallensäuren) liegen inzwischen detaillierte Kenntnisse vor, jedoch ist nach wie vor ungeklärt, welche zentralen Faktoren, Regulations- und Rückkoppelungsmechanismen im Streß aufeinandertreffen und schließlich zur Manifestation des Streßgeschehens am Magen führen.
In diesem Zusammenhang ist eine Definition des Begriffs "Streßulcus" erforderlich; das Streßulcus des Menschen ist die akut auftretende erosive oder ulceröse Manifestation einer schweren organischen Streßsituation, wie sie z.B. nach Trauma, Operation, Verbrennung oder bei einer schweren Infektion vorkommt. Häufig handelt es sich bei der jeweiligen, zur Streßulcusentstehung führenden Ursache um einen kritischen lebensbedrohlichen Zustand. Im Gegensatz dazu umfaßt der in der Umgangssprache häufig verwendete Begriff "Streß" eine sich wiederholende psychosoziale Belastung, die im Zusammenhang mit einer neurotischen bzw. inadäquaten Konfliktverarbeitung zum Auftreten eines Duodenalulcus führen kann. Dieses Krankheitsbild, eine psychosomatische Erkrankung, ist sowohl pathogenetisch als auch klinisch vom Streßulcus verschieden, was

aber nicht bedeutet, daß beim "echten Streßulcus" nicht ebenfalls eine bedeutende psychische Komponente beteiligt ist. Die Immobilisation bei der Ratte ist methodisch als psychogener Streß aufzufassen, da sie ohne direkte organische Schädigung auf die Tiere einwirkt. Es scheint daher fraglich, ob dieses Modell für Erörterungen zur Streßulcuspathogenese des Menschen geeignet ist. Andererseits spricht die uniforme Reaktion der Magenschleimhaut auf die verschiedenen Streßarten und bei verschiedenen Spezies dafür, daß zumindest die finalen ulcerogenen Mechanismen einer vergleichbaren Gesetzmäßigkeit unterliegen. Darüber hinaus ist festzuhalten, daß die Streßläsionen an der Magenschleimhaut der Ratte morphologisch den durch schwere organische Belastung entstandenen Magenschleimhautdefekten des Menschen ähnlich sind.
Die folgende Zusammenfassung experimenteller Befunde aus der Literatur soll den heutigen Stand der zum Teil sehr widersprüchlichen Kenntnisse über die Entstehung von Streßulcera, jedoch ohne Anspruch auf Vollständigkeit, zeigen.

## Zentrale Mechanismen

Die Reaktion der bei der Antwort auf eine systemische Streßsituation beteiligten zentralnervösen Mechanismen ist noch ungeklärt. Die von Selye aufgestellte Hypothese von der generalisierten Alarmreaktion (96), bei der es im wesentlichen über eine hypophysäre ACTH-Ausschüttung zu einem massiven Anstieg des Glucocorticoidspiegels kommt, ist zwar nicht widerlegt, reicht aber für eine Deutung der vielfältigen Befunde nicht aus (98). Ein schwer quantifizierbares Ausmaß an gesteigerter kortikaler Aktivität, evtl. entsprechend der psychischen Komponente im Streßgeschehen, ist nachgewiesen: zentraldämpfende Medikamente wie Chlorpromazin, Imipramin, und Pentobarbital können Häufigkeit und Schwere von Magenschleimhauterosionen reduzieren (10,37,63). Die Interpretation

dieser Befunde ist jedoch wegen der unterschiedlichen, z.T. unbekannten pharmakologischen Angriffspunkte dieser Substanzen schwierig.

Während Selye von der Hypophyse ausgehend eine protektive Wirkung im Streß vermutete, fanden andere Autoren nach Hypophysektomie keinen Einfluß auf die Entstehung von Streßulcera (13,63,98). Vom $STH_1$ einem Hormon aus dem HVL wird jedoch eine antiulcerogene Wirkung diskutiert (75). Führt nun die Stimulierung des vorderen Hypothalamus mit einer Erregung des sympatho-adrenergen Systems oder die des hinteren Hypothalamus mit einer gesteigerten parasympathisch-cholinergen Aktivität zur Streßulcusentstehung am Magen? Einige Autoren befürworten die gleichzeitige Beteiligung beider Systeme; andere unterteilten das Geschehen in eine erste sympatho-adrenerge und als Gegenregulation dazu später auftretende parasympathisch-vagale Phase (27,43,55,68,79). Für eine Beteiligung beider Systeme sprechen folgende Befunde: Sowohl Anticholinergika (am wirksamsten Atropin) und Vagotomie einerseits als auch β-Rezeptorenblocker, Sympathikolytika und Sympathektomie andererseits.sind in der Lage, Häufigkeit und Schwere von Streßulcera in unterschiedlichem Ausmaß zu reduzieren; aber keine dieser Methoden verhindert per se das Auftreten vollständig (11,12,13,27,37,40,41,55,74,77). Als Ausdruck der sympatho-adrenergen Aktivität werden in der Submukosa des Magens auftretende Arteriolenspasmen, eröffnete AV-Shunts, eine ischämische Mukosa sowie die reduzierte HCL-Sekretion gedeutet (16,43). Ein erhöhter Vagotonus wurde bis jetzt wegen der nicht konstant erhöhten HCL-Hypersekretion im Streß für unwahrscheinlich gehalten (55,77). Die im Streß beobachteten Durchblutungsstörungen der Magenschleimhaut scheinen jedoch teilweise auch vagal bedingt zu sein, so daß dies ein Nachweis auch für eine parasympathische Tonussteigerung sein könnte (30,31).

Andere Autoren sind der Meinung, ausschließlich ein erhöhter Sympathikotonus führte zu Streßerosionen am Magen, da Vagotomie,

Streßulcera nur teilweise, Sympathektomie dagegen nahezu vollständig verhindern konnte (40,41). Diese Versuche an Minischweinen sind jedoch noch an keiner anderen Tierspezies reproduziert worden.
Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse lassen die Vermutung zu, daß es sich nicht um ein entweder-oder sondern um ein sowohl -als auch der in Frage kommenden Mechanismen handelt. Ob dies in Form einer einfachen Gegenregulation geschieht und welche weiteren Faktoren beeinflussend wirken, muß noch geklärt werden.

Hormonelle Einflüsse

Zahlreiche Untersuchungen beschäftigen sich mit der Frage nach der Bedeutung hormoneller Einflüsse auf die Streßulcusentstehung, insbesondere mit der der Nebennieren. Adrenalektomie führt zur signifikanten Zunahme von Häufigkeit und Schwere streßbedingter Schleimhautläsionen (13,30,32,67). Dabei findetg sich eine schwere Störung der Mikrozirkulation mit vermehrter Stase und Blutfülle der Schleimhautkapillaren sowie als Folge ein erniedrigter Sauerstoffpartialdruck der Magenschleimhaut (81,82). Mastzelldegranulierungen als Hinweis auf den Histaminstoffwechsel werden dagegen nach Adrenalektomie nicht beobachtet (30,32). Somit scheinen die Hormone der Nebenniere einen protektiven Effekt auf die Magenschleimhaut auszuüben; dabei ist aber noch unklar, ob dies ein Effekt der Nebennierenrindenhormone oder der des Marks ist.

Der Katecholaminspiegel ist im Streß deutlich erhöht (16,64). Epinephrin und Adrenalin senken sowohl die Durchblutung der Magenschleimhaut als auch die Salzsäuresekretion, allerdings ist dieser Effekt dosisabhängig: bei niedrigen Dosen steht die vasoaktive, bei höheren Dosen die antisekretorische Wirkung im Vordergrund (16). So ist es vorstellbar, daß die Catecholamine sowohl eine ulcerogene als auch eine protektive Wirkung haben können. Für eine ulcerogene Wirkung würde die Beobachtung sprechen,

daß Streßulcera nach Gabe von $\alpha$ -Rezeptorenblockern an Zahl und Schwere abnehmen (26,27). Der Zusammenhang zwischen Katecholaminen und Histaminstoffwechsel ist noch unklar; man vermutet sowohl eine stimulierende Wirkung der Katecholamine auf die Histaminbildung (79), als auch eine histamininduzierte Katecholaminfreisetzung (1). Darüber hinaus wird Gastrin durch Katecholamine stimuliert. Auch die Wirkung der Hormone der Nebennierenrinde, der Glucocorticoide, scheint dosisabhängig zu sein; geringe Dosen können Zahl und Schwere von Streßulcera senken, hohe Dosen fördern die Streßulcusentstehung (64,74). Im Streß werden aber massiv erhöhte Glucocorticoidspiegel gefunden. Die Wirkung der Corticoide liegt, zumindest teilweise, in einer Steigerung des Histaminstoffwechsels, die Histaminausscheidung im Urin nimmt zu, die HDC-Aktivität ist bis auf das 3-6fache gesteigert, morphologisch äußert sich dies in vermehrter Mastzelldegranulation in der Magenschleimhaut (30,32,55). Darüber hinaus hemmen Glucocorticoide die Epithelregeneration und die Heilungstendenz (26,37). Es scheinen also beide Hormonsysteme eine wichtige Funktion bei der Entstehung von Streßulcera zu haben, die jedoch in ihren Zusammenhängen sowie ihrer Abhängigkeit von anderen Faktoren ungeklärt ist.
Eine Vielzahl anderer Hormonsysteme scheint am Streßgeschehen beteiligt zu sein; so wird z.B. dem Calcitonin über eine Anhebung des Serumkalziumspiegels eine protektive Wirkung im Streß zugeschrieben, die ihrerseits auch von der Schilddrüse abhängig ist (87). Da die Streßsituation jedoch den gesamten Organismus betrifft, ist es verständlich, daß sich an nahezu allen endokrinen Systemen Veränderungen abspielen, die ihrerseits - fördernd oder hemmend - auf die Streßmanifestation am Magen einwirken können.

### Biogene Amine

Für eine wichtige Rolle des unter anderem in der Magenwand lokalisierten biogenen Amins Histamin sprechen zahlreiche Befunde:

1. Auf exogene Zufuhr von Histamin hin stellte schon Büchner 1927 spontane hämorrhagische Schleimhauterosionen bei Ratten fest, die durch Atropin nicht hemmbar waren (15). Die lokalen Folgen nach Histamin-Injektion sind erhöhte HCL-Sekretion bei normalem oder erniedrigtem Volumen, ein oberflächliches Ödem der Magenschleimhaut mit Erythrozytendiapedese sowie eine ödembedingte Ablösung der oberen Epithelschicht (43). Entsprechend wurde auch häufig bei der früher mit Histalog durchgeführten Magensekretionsanalyse sanguinolenter Magensaft gewonnen.

2. Für die Beteiligung von endogenem Histamin bei der Streßulcusentstehung gibt es folgende Hinweise: Histamin ist in großen Mengen in der Magenschleimhaut, beim Menschen vorwiegend in Mastzellen, bei der Ratte in größeren Mengen in den sogenannten enterochromaffine-like-cells vorhanden (79). Die zu Synthese und Abbau notwendigen Enzyme, die Histidindecarboxylase und die Diaminoxydase bzw. die Histaminmethyltransferase, finden sich in hohen Konzentrationen in der Schleimhaut des Drüsenmagens, vorwiegend in der Nähe der Belegzellen. Streßulcera kommen nahezu ausschließlich im Drüsenmagen vor (79). Plasmahistaminspiegel und HDC-Aktivität in der Magenschleimhaut sind im Streß um ca. 100 % erhöht. Die HDC zeigt ein Ansteigen der Aktivität bis zur 11.Stunde, um dann gemeinsam mit dem Histamingehalt des Magens bei weiterbestehender Streßsituation abzusinken. Zwischen der Höhe der HDC-Aktivität und dem Auftreten von Streßulcera besteht eine klare Korrelation, (68,69,70) Hemmung der HDC-Aktivität durch pyridoxinfreie Diät, Semicarbacid oder Brocresin führt zur gleichsinnigen Abnahme von Histamingehalt, Magensäure und Streßulcera (48, 55, 73); Hemmung des enzymatischen Histaminabbaus mit Aminoguanidin führt zur Zunahme von Zahl und Schwere der Schleimhautläsionen (48, 55, 86). Die im Streß beobachtete Abnahme und Degranulierung der Mastzellen spricht ebenfalls für eine gesteigerte Histaminfreisetzung (30,32, 55). Die Regulation des Histaminspiegels erfolgt wahrscheinlich über einen feedback-Mechanismus, wobei ein sinkender Histaminspiegel zu einer gesteigerten HDC-Aktivität führt (73).

3. Welche Mechanismen den gesteigerten Histaminstoffwechsel im Streß induzieren, ist nicht geklärt. Es ist bekannt, daß Glucocorticoide die HDC-Aktivität um das 3-6fache steigern, in Plasma und Urin erhöhte Histaminspiegel bewirken und zur Degranulierung von Mastzellen führen (55). Eine vagal induzierte Histaminfreisetzung, wie sie nach Insulininjektion vermutet wird, ist fraglich; nach Vagusreizung findet sich jedenfalls keine Mastzelldegranulierung, entsprechend ändert auch Vagotomie nichts an der im Streß vermehrt stattfindenden Degranulierung (30, 39, 73).
Vom Gastrin ist bekannt, daß es einer der wirksamsten HDC-Induktoren ist, die Rolle des Gastrin im Streß ist jedoch noch ungeklärt.
Auch die Katecholamine induzieren die HDC-Aktivität und sind damit in der Lage, den Histaminspiegel zu steigern (79,80). Wegen der teilweise gegensätzlichen vasoaktiven Wirksamkeit könnte es sich im Streß um den Versuch einer Gegenregulation handeln.

4. Histamin übt 2 verschiedenartige Wirkungen auf die Magenschleimhaut aus, die bei der Streßulcusentstehung von Bedeutung sein können:
   I. Stimulation der HCL-Sekretion, dieser Effekt ist aber bei der Ratte, vermutlich wegen des hohen Histaminspiegels in Ruhe, nur schwach ausgeprägt.

   II. Die vasoaktive Wirkung mit Kapillardilatation und erhöhter Kapillarpermeabilität. Die Folge davon sind Stase, sludge-Phänomen, interstitielles Ödem und Hämokonzentration.

   Vermutlich sind beide Faktoren an der Streßulcusentstehung beteiligt. Gegen die Annahme, nur die erhöhte Säuresekretion sei von Bedeutung, sprechen die Befunde, daß es im Streß kaum zu einer Hypersekretion kommt und Antacida das Entstehen von Streßulcera nur abschwächen, nicht aber verhindern können (73).
   Welcher der beiden Faktoren die größere Bedeutung hat, wird unterschiedlich beurteilt: Einige Autoren halten ausschließlich die gestörte Mikrozirkulation für bedeutsam, andere

sehen in ihr die Voraussetzung für die Säurewirkung (29, 43, 48, 73). Neuere Untersuchungen über die Wirkungsweise der $H_2$-Rezeptorenblocker, ergeben sowohl eine Hemmung der Säuresekretion als auch eine Verbesserung der Mikrozirkulation; die genauen Mechanismen sind aber noch unbekannt (1,5,46).

5. Serotonin kommt ebenfalls in größeren Mengen in der Magenschleimhaut in Mastzellen und enterochromaffine-like-Zellen vor. Mit exogen zugeführtem Serotonin können Streßulcera erzeugt werden und durch Methysergid, einen spezifischen Hemmstoff, verhindert werden (110). Als Wirkungsweise wird eine vermehrte Durchblutung der submukösen AV-Shunts mit einer Kapillarischämie als Folge vermutet (24). Eine Beteiligung des endogenen Serotonins an der Streßulcusentstehung scheint möglich, doch fehlen genauere Untersuchungen.

Gestörte Mikrozirkulation

Störungen in der Mikrozirkulation der Magenschleimhaut sind eine wichtige Voraussetzung für das Einwirken aggressiver Substanzen (HCL, Gallensäuren). Minderperfusion per se verursacht jedoch noch keine Schleimhautdefekte (24, 35).
Widersprüchliche Befunde über die Art der Durchblutungsstörung werden genannt: einerseits ischämische, andererseits kongestive Veränderungen der Schleimhaut (24, 52, 60).
Die ischämischen Veränderungen werden einen erhöhten Sympathicotonus zugeschrieben, über den es zur Konstriktion submucöser Arteriolen und zu einer Öffnung submucöser AV-Shunts und als deren Folge zu einer Schleimhautminderperfusion kommt. Die anfangs generalisierte Ischämie wird mit Fortdauer der Streßsituation herdförmig und unregelmäßig (24, 52).
Andererseits werden auch Veränderungen der Schleimhaut mit Blutfülle, Stase, Ödem und Erythrozytendiapedese beschrieben und als Folge der vasoaktiven Wirkung des Histamins gesehen.
Acetylcholin vermindert die Magendurchblutung; nach Vagotomie wird eine verbesserte Mikrozirkulation im Streß beschrieben, so daß auch ein erhöhter Vagotonus die Ursache der Durchblutungsstörung sein kann (24, 45).

Die widersprüchlichen Befunde könnten dadurch erklärt werden, daß eine primär katecholamin-induzierte Vasokonstriktion mit Schleimhautischämie durch einen später einsetzenden Gegenregulationsmechanismus zu einer cholinergen oder histamin-induzierten Mikrozirkulationsstörung mit Kapillardilatation führt. Bei Beobachtung über einen längeren Zeitraum wurde dieser Übergang vom ischämischen zum hyperämischen Gewebe beobachtet (62).
Obwohl die Ursachen für diese widersprüchlichen Befunde noch ungeklärtsind, so ist das Ergebnis beider Veränderungen eine verschlechterte Perfusion und Hypoxie des Gewebes. Zwischen Sauerstoffpartialdruck der Magenschleimhaut und dem Auftreten von Streßulcera besteht eine lineare Beziehung (81, 82). Mehrere Befunde machen die Folgen des Sauerstoffmangels für die Magenschleimhaut verständlich: die Belegzelle ist außerordentlich empfindlich für Hypoxie; innerhalb von 15 Min. sind die intrazellulären Glycogenreserven verbraucht, die Möglichkeit zur anaeroben Glykolyse ist sehr gering. Die energiereichen Phosphate ATP und ADP nehmen innerhalb kurzer Zeit ab; der Energiehaushalt der Zelle ist empfindlich gestört, schon nach kurzer Zeit sind ischämische Nekrosen zu beobachten (61, 62). Die besondere Empfindlichkeit der Belegzelle im Vergleich mit der Antrumzelle könnte mit ein Grund für das nahezu ausschließliche Auftreten von Streßulcera im Drüsenmagen sein.

Säure

"Ohne Säure kein Ulcus" - trifft diese Behauptung auch für das Streßulcus zu?
Die früher vermutete alleinige peptische Genese des Streßulcus ist unwahrscheinlich, die Anwesenheit von Magensäure ist jedoch für viele Autoren ein bedeutender pathogenetischer Teilfaktor (11,12, 26, 48, 64, 73, 74, 77). Eine eindeutige Beziehung zwischen dem pH der Magenschleimhaut und dem Auftreten von Streßulcera besteht nicht, jedoch ist die Kinetik der Salzsäureproduktion im zeitlichen Streßverlauf und deren Veränderungen noch sehr unzureichend geklärt (s.43). So können auch Antacida Streßerosionen an Zahl und Schwere zwar reduzieren, aber ihr Entstehen nicht verhindern (64, 73, 74).

Eine Hypersekretion von Salzsäure ist keine pathogenetische Voraussetzung; in mehreren Untersuchungen über das Sekretionsverhalten im Streß konnte sie nicht nachgewiesen werden. Dagegen findet sich häufig eine Zunahme der HCL-Konzentration bei verminderter Wassersekretion (11,12,16,43,48,49,77). Belegzellen sollen in der Lage sein, auch unter hypoxischen Bedingungen noch längere Zeit HCL zu sezernieren (43). Die Sekretion von Wasser ist jedoch von einem intakten Interstitium abhängig. Die Veränderungen im Schleimhautinterstitium (Ödem, Erythrozytendiapedese) könnten diese verminderte Wassersekretion bedingen. So kommt ein zwar quantitativ verminderter, aber hochkonzentrierter Magensaft mit der hypoxisch geschädigten Schleimhaut in Kontakt. Die zur Aufrechterhaltung eines hohen Gradienten erforderliche Energie ist schnell verbraucht, wie es der rasche Abfall der energiereichen Phosphate in der Belegzelle zeigt; in Verbindung mit der gestörten Mikrozirkulation kommt es zu einer verstärkten Rückdiffusion von Wasserstoffionen, die von einigen Autoren quantitativ nachgewiesen wurde und einer weiteren Ansäuerung des hypoxisch geschädigten Gewebes (26,72). Welche Mechanismen die Sekretion eines hochkonzentrierten Magensaftes im Streß bewirken, ist noch ungeklärt. Eine gesteigerte vagale Aktivität mit direkter Wirkung auf die Belegzelle wird in Betracht gezogen. Daß Katecholamine eine sekretionshemmende Wirkung haben, ist bekannt (26). Es wäre vorstellbar, daß es sich vorwiegend um eine Histaminwirkung handelt, die jedoch in einer geschädigten Magenschleimhaut nicht sekretionssteigernd wirksam werden kann. Andererseits wird vom Histamin auch eine katecholamin-induzierte Wirkung beschrieben (1), so daß es zu einer Aufhebung der beiden entgegengerichteten Wirkungen mit dem beschriebenen Sekretionsverhalten kommen könnte.

Duodenogastraler Reflux

In den letzten Jahren wurde dem duodenogastralen Reflux eine zunehmende Bedeutung in der Streßulcuspathogenese beigemessen. Versuche mit exogen zugeführten Gallebestandteilen zeigten bei

der Ratte unter Streßbedingungen eine deutliche Zunahme von Schleimhautläsionen sowie einen protektiven Effekt nach Gabe von Cholestyramin, einem gallesäurebindenden Anionenaustauscher (70, 81, 95). Sowohl beim Menschen als auch bei einigen Tierspezies, darunter auch bei der Ratte, konnte eine Pylorusinsuffizienz als Folge einer streßbedingten Dysregulation nachgewiesen werden; beim Menschen fand sich zusätzlich eine lineare Beziehung zwischen der Schwere der Streßsituation, dem duodenogastralen Reflux und dem Auftreten von Streßerosionen (44, 71, 83). Erhöhte Konzentrationen von Gallen- und Duodenalsaft im Streß sowie eine deutliche Beziehung zum Auftreten von Streßulcera wurden im Magen verschiedener Tierspezies gefunden.
Sowohl Ritchie als auch Schumpelick wiesen jedoch daraufhin, daß erst die Summation mehrerer Faktoren, nämlich Schleimhautischämie, Magensäure und Gallensäure zu Erosionen führte (70,71,83). Die alleinige Kombination von Ischämie und Säure sowie Ischämie und Gallensäuren führte bei Hunden in keinem Fall zu Streßulcera (70). Nach Applikation von Gallensäuren und HCL fand Ritchie eine massive Wasserstoffionenrückdiffusion bei einer gleichzeitig erhöhten Magenperfusion. Dabei könnte es sich um eine Gegenregulation als Antwort auf die Gewebeacidose handeln. Erst zusätzliche Schleimhautischämie machte diesen Kompensationsversuch unmöglich und führte damit zu Schleimhauterosionen (71).
Unklar ist vorläufig noch, welche Bestandteile des Gallensafts ulcerogen wirken. Die protektive Wirkung des Cholestyramin läßt auf eine Beteiligung der Gallensäuren schließen. Daneben scheint aber auch das cytotoxische Lysolezithin eine Rolle zu spielen. Es entsteht aus dem Gallensaftbestandteil Lezithin unter der Einwirkung der aus dem Pankreas stammenden Phospholipase A (44, 83). Versuche an Ratten zeigten eine eindeutige Abnahme der Ulcushäufigkeit nach alleiniger Choledochusligatur sowie einen fraglichen protektiven Effekt des Pankreassaftes auf die Magenschleimhaut (84).
Vermutlich wird unter der Detergentienwirkung der Gallensäuren und des Lysolezithins, die Schleimhaut und die Schleim-

schicht des Magens angegriffen und dadurch die $H^+$-Ionenrückdiffusion erleichtert (83,84). Inwieweit das Lysolezithin zusätzlich noch toxisch wirksam ist, ist noch nicht bekannt, ebenfalls ist noch unklar, ob es zu einer quantitativ bedeutsamen Rückdiffusion von Gallensäuren ins Interstitium kommt.

## 2.2. Zusammenfassende Darstellung der wichtigsten Faktoren der Streßulcuspathogenese.

Bei noch ungenügender Kenntnis über das Zusammenwirken zentralnervöser und humoraler Mechanismen lassen sich immerhin einige, ausreichend belegte Aussagen machen: Im Streß kommt es sowohl zu einer gesteigerten Aktivität des sympatho-adrenergen als auch des parasympathisch-cholinergen Systems (16,27,43,55,68,79); über eine hypothalamisch-hypophysär gesteigerte ACTH-Ausschüttung wird der Glucocorticoidspiegel im Serum erhöht (97). Der Histaminstoffwechsel im Streß ist ebenfalls gesteigert, was sowohl an einer vermehrten Syntheserate mit erhöhter HDC-Aktivität als auch an einer vermehrten Histaminkonzentration im Serum und Urin erkennbar ist (55). An der Magenschleimhaut äußert sich die Vielzahl der einwirkenden Faktoren in einer gestörten Mikrozirkulation, die sowohl in Form einer Ischämie als auch einer vermehrten Stauung und Stase auftreten kann und in einer qualitativ und quantitativ veränderten Salzsäuresekretion mit häufig erhöhter $H^+$-Ionenkonzentration bei verminderter Wassersekretion (11,12,16,38,42,43,48,77). Das Zusammenwirken beider Faktoren führt schließlich zur Schleimhautschädigung und zur klinischen Manifestation des Streßgeschehens am Magen, die für den Patienten lebensbedrohlich werden kann. Voraussetzung für eine wirksame Therapie ist jedoch eine genaue Kenntnis der an der Streßulcuspathogenese beteiligten und therapeutisch beeinflußbaren Mechanismen Von den Katecholaminen ist ihre ulcerogene Wirkung, zumindest teilweise, durch Vasokonstriktion und daraus resultierender Minderperfusion bekannt, was sich therapeutisch durch Herabsetzen des Sympathikotonus entweder medikamentös mit Sympatho-

lytika bzw. $\alpha$-Rezeptorenblockern oder operativ durch Sympathektomie beeinflussen läßt (16,26,27,40,41).
Die ulcerogene Wirkung einer gesteigerten parasympathisch-cholinergen Aktivität, äußert sich in einer gesteigerten Salzsäuresekretion, partiell durch vagale Gastrinfreisetzung vermittelt, sowie möglicherweise in einer Herabsetzung der Magendurchblutung; entsprechend zeigen Vagotomie und parasympathicolytische Medikamente wie Atropin eine deutliche Abnahme der Magenschleimhautläsionen (12,13,16,30,32,49,63,74,77).
Eine direkte Wirkung der Glucocorticoide auf Durchblutung oder Säuresekretion im Magen ist nicht nachgewiesen; ihre Wirkung scheint, zumindest teilweise, in einer Stimulierung des Histaminstoffwechsels sowohl in Form einer HDC-Induktion mit gesteigerter Histaminsynthese als auch einer vermehrten Freisetzung gespeicherten Histamins aus den enterochromaffinen Zellen der Magenschleimhaut zu beruhen (55,79).
Die Wirkung des Histamins in der Magenschleimhaut besteht sowohl in einer Beeinträchtigung der Mikrozirkulation mit Kapillardilatation, gesteigerter Gefäßpermeabilität, Ödem, Hämokonzentration und Stase als auch einer gesteigerten Salzsäuresekretion. Darüber hinaus ist, zumindest bei der Ratte, Histamin als der finale Chemostimulator der HCL-Sekretion zu sehen (56).
Dem Histamin kommt somit bei der Streßulcusentstehung eine zentrale Bedeutung zu; ein praktischer Beweis dafür ist die drastische Senkung des Auftretens von Streßulcera bei prophylaktischer Gabe von $H_2$-Rezeptorenblockern (1,5,46).
Das Wissen um die Bedeutung von Histamin im Streß läßt die Frage nach den induzierten Mechanismen stellen: Bekannt ist eine Beeinflussung sowohl durch Corticosteroide als auch durch den N.vagus (55,79). Nicht bekannt ist jedoch ihr lokaler Wirkungsmechanismus: stimulieren sie direkt Histaminsynthese und Freisetzung oder gibt es einen gemeinsamen Mediator, über dessen Aktivierung sie wirksam werden? Spielen hierbei auch die Katecholamine eine Rolle?

Seit der Isolierung des Peptidhormons Gastrin durch McGuigan und Trudeau, das vorwiegend in der Schleimhaut des Magenantrums lokalisiert ist und beim Menschen eine gleich starke sekretionsstimulierende Wirkung wie Histamin hat, stellt sich die Frage nach seiner Wirkung. Bekannt ist, daß Gastrin einer der stärksten Stimulatoren der HDC-Aktivität ist (56,79). Zumindest - und vielleicht ausschließlich - bei der Ratte gibt es ausreichende Hinweise dafür, daß Gastrin der physiologische Mediator für die HDC ist: nach Fütterung und vagalen Reizen steigen Gastrin und HDC an; nach Antrektomie sinkt die Aktivität der HDC auf kaum meßbare Werte ab und ist durch Fütterung nicht mehr stimulierbar (33,34,35). Exogen zugeführtes Pentagastrin hebt den HDC-Gehalt der Magenschleimhaut antrektomierter Ratten auf Normalwerte an (3,33,34,35,89). Vagale Stimulierung nach Antrektomie führt jedoch zu keiner Steigerung der Enzymaktivität. Ausschluß des Antrums von Kontakt mit Magensäure durch Gastroenterostomie (excluded antrum) resultiert in einem massiven Anstieg von Gastrin und HDC-Aktivität (3,33,34,35,36,89). Als weiterer Hinweis für eine HDC-stimulierende Gastrinwirkung ist ein Befund zu sehen, bei dem exogen zugeführtes, radioaktiv markiertes Gastrin in den enterochromaffinen Zellen des Magenfundus, dem Bildungsort der HDC, nachgewiesen wurde (59).

Die begründete Annahme einer engen Beziehung zwischen dem Histaminstoffwechsel und Gastrin ließ uns folgende Fragen stellen:

- Welches Verhalten zeigt Gastrin im Rattenmagen unter Streßbedingungen?
  Besteht eine Beziehung zwischen dem Auftreten von Streßulcera, dem Histaminstoffwechsel und dem Gastringehalt und lassen sich daraus Anhaltspunkte für die Bedeutung von Gastrinim Streß ableiten?
- Hat Vagotomie in eigenen Untersuchungen den vermuteten protektiven Effekt auf die Entstehung von Streßulcera? Welche Auswirkungen auf den Histaminstoffwechsel sowie den Gastringehalt sind erkennbar?

Läßt sich aus diesen Befunden ein Anhaltspunkt für die Mechanismen erkennen, die die Wirkung der Vagotomie erklären könnten?

## 3. Diskussion der eigenen Ergebnisse

### 3.1. Basale Gastrinkonzentrationen in Serum, Magen, Duodenum und Pankreas der Ratte

In Übereinstimmung mit Befunden bei verschiedenen Tierspezies sowie beim Menschen ist aufgrund eigener Untersuchungen auch bei der Ratte das Antrum als der Hauptbildungsort von Gastrin anzusehen: wir fanden 92 % des insgesamt in den untersuchten Organen des oberen Gastrointestinaltrakts (Antrum, Fundus, Duodenum, Pankreas) nachgewiesenen Gastrinmenge (=100 %) im Antrum des Rattenmagens. Es ist daher anzunehmen, daß der überwiegende Teil des Serumgastrins vom antralen Gastrinpool gestellt wird.
Der duodenale Gastringehalt lag demgegenüber mit 6 % des Gesamtgastrins deutlich niedriger; das Verhältnis Duodenum : Antrum beträgt in unserer Untersuchung 1 : 14 (s.Tabelle 3, Kapitel Ergebnisse). Diese Relation scheint speziesabhängig eine größere Schwankungsbreite aufzuweisen; während beim Menschen 10-33 % des antralen Gastringehalts im Duodenum zu finden sind, zeigen Schwein, Hund und Katze weitaus niedrigere Konzentrationen. Im Vergleich mit diesen Spezies liegt die duodenale Gastrinkonzentration der Ratte relativ hoch (19, 22, 66,92). Bei allen Tierspezies wurde jedoch ein deutlich abfallender Gradient vom proximalen zum distalen Duodenum gemessen. Beim Menschen findet sich im pylorusnahen Duodenum ein annähernd gleich großer Gastringehalt wie im Antrum, der nach distal hin rasch abfällt. Im distalen Duodenum des Hundes konnte kein Gastrin mehr nachgewiesen werden (13,53, 108, 145). Da in der eigenen Untersuchung das Duodenum nicht unterteilt wurde, stellt die gemessene Gastrinkonzentration vermutlich einen Mittelwert aus proximalem und distalem Duodenum dar; Aussagen über einen Konzentrationsgradienten

können deshalb nicht gemacht werden, zumal auch keine Vergleichsuntersuchungen bei Ratten existieren. Untersuchungen an Ratten, die nach Antrektomie und Nephrektomie noch deutlich meßbare Gastrinspiegel aufwiesen, lassen jedoch auf einen bedeutsamen Anteil extraantralen Gastrins schließen (3,65).

Sowohl im Fundus des Magens als auch im Pankreas konnten wir nur eine sehr geringe Gastrinkonzentration, verglichen mit dem Antrum, messen; der Anteil lag in beiden Geweben unter 1 % des insgesamt gemessenen Gastrins. Das Konzentrationsverhältnis zwischen Magenfundus und Antrum der untersuchten Ratten liegt bei 1 : 155; das Verhältnis Pankreas : Antrum bei 1 : 600. Diese Befunde stimmen mit denen anderer Autoren überein (6,8,60). Dagegen konnten Creutzfeldt et al. aus isolierten Pankreasinseln bei Ratten kein Gastrin isolieren (19). Im menschlichen Pankreas konnten nur minimale Gastrinkonzentrationen nachgewiesen werden, Ein Einfluß dieser Gewebe auf den Serumgastrinspiegel ist aufgrund der geringen Mengen nicht zu erwarten; in diesem Sinne ist auch die Beobachtung zu werten, daß Patienten nach Whipple'scher Operation, also nach Entfernung von Magenantrum, Duodenum und Pankreaskopf keinen meßbaren Serumgastrinspiegel mehr aufwiesen, im Gegensatz zu deutlich erniedrigten, aber meßbaren Gastrinspiegeln nach Antrumentfernung (19,39,60).

Für die antrale Gastrinfreisetzung sind lokale und zentrale Faktoren verantwortlich; von den lokal gastrinliberierenden Mechanismen: Antrumdehnung, alkalischer pH sowie klein- und mittelkettige Peptide und Aminosäuren (bes.Glycin) scheinen bei der Ratte Dehnung und alkalischer pH gegenüber der gastrinfreisetzenden Wirkung chemischer Substanzen von untergeordneter Bedeutung zu sein (21,22,52,66). An zentral gastrinstimulierenden Mechanismen ist eine adrenerge, katecholaminvermittelte sowie eine cholinerge, vagal vermittelte Wirkung bekannt (22,91). In welchem Ausmaß diese Faktoren für die Gastrinfreisetzung bei der Ratte verantwortlich sind, ist allerdings noch nicht geklärt.

Im Gegensatz zur antralen ist über die duodenale Gastrinfreisetzung nur wenig bekannt; es scheinen aber weder ein alkalischer pH noch die Wanddehnung von Bedeutung zu sein. Beim Hund konnte duodenales Gastrin durch lokale Perfusion mit Acetylcholin, sowie durch Insulinhypoglykämie und direkte vagale Stimulation freigesetzt werden (21,22,24). Es wird jedoch auch eine hemmende vagale Wirkung auf die duodenale Gastrinfreisetzung diskutiert (92). Beim Menschen wird eine Beteiligung duodenalen Gastrins am postprandialen Gastrinanstieg vermutet (39).

Welche Bedeutung dem extraantralen Gastrin zukommt, ob sie sich grundsätzlich von der des antralen unterscheidet, oder ob dem extraantralen Anteil eher eine regulierende bzw. modifizierende Rolle zukommt, ist zunächst noch ungeklärt.

Die eigenen Befunde an Ratten bestätigen somit die Ansicht, daß der Serumgastrinspiegel in erster Linie vom antralen Gastringehalt bestimmt wird.

Bei der Bewertung der Gewebekonzentration eines Hormons ist jedoch allgemein zu beachten, daß es sich dabei um eine punktuelle Fixierung eines Prozesses handelt, an dem Synthese, Freisetzung und Abbau beteiligt sind; es kann deshalb nicht ohne weiteres von einer Gewebekonzentration auf einen Serumspiegel geschlossen werden (25). Abgesehen davon darf die gemessene Immunreaktivität des Gastrins nicht einfach mit seiner biologischen Aktivität gleichgesetzt werden (39).

### 3.2. Häufigkeit und Schweregrad von Streßulcera bei der Ratte und Verhalten von HDC und Gastrin im Streß

Das Verhalten von HDC und Gastrin im Streß soll hier gemeinsam behandelt werden, da es ein Ziel der Untersuchung war, zu klären, ob eine Beziehung zwischen den im Streß gefundenen Veränderungen von HDC und Gastrin besteht.
Nach 12-stündiger Immobilisation zeigten 50 % der Tiere Magenschleimhautläsionen; davon wiesen mehr als die Hälfte mittlere bis schwere Veränderungen auf. Diese Ergebnisse stimmen mit denen anderer Untersucher überein; eine höhere Ulcusquote nach 12-stündigem Streß in Normothermie ist nicht zu erwarten (12,13). Der Serumgastrinspiegel war zu diesem Zeitpunkt um das dreifache erhöht, dagegen zeigte das Antrum lediglich einen Konzentrationsanstieg auf das Doppelte, der Magenfundus auf das dreifache im Vergleich mit unbehandelten Kontrolltieren. In Duodenum und Pankreas fand sich dagegen kein signifikanter Anstieg. Diese unterschiedliche Gastrinantwort könnte durch verschiedene gastrinfreisetzende Mechanismen in den extraantralen Organen sprechen. Die gegenüber dem Serum weniger ausgeprägte Erhöhung der antralen Gastrinkonzentration könnte als Hinweis für eine vermehrte Freisetzung zu diesem Zeitpunkt gedeutet werden, die die Syntheseleistung übersteigt. Schellerer et al. fanden nach 24-stündiger Immobilisation der Ratte einen gegenüber Kontrolltieren erniedrigten Gastrinspiegel im Serum (81). Unter vielen Deutungsmöglichkeiten könnte dies ein Hinweis für eine erschöpfbare Gastrinbildungskapazität im Streß sein.
Untersuchungen der HDC im Rattenmagen im Streß ergaben eine Aktivitätszunahme auf das Doppelte gegenüber Kontrollen. Dieses Maximum wurde nach 12 Stunden erreicht, anschließend zeigten HDC-Aktivität und Histaminspiegel im Magen einen kontinuierlichen Abfall (68). Unter anderen wäre eine Erklärung der erniedrigte Serumgastrinspiegel, wie er nach 24-stündiger Streßdauer nachgewiesen wurde . Eine andere Ursache könnte jedoch auch in einer erschöpften Histaminbildungskapazität oder in einem Substratmangel gesehen werden.

Deutlich erkennbar ist jedoch eine gleichzeitige Erhöhung sowohl des Serumgastrinspiegels als auch der HDC-Aktivität der Magenschleimhaut.
Welche Mechanismen kommen für eine Erhöhung des Gastringehalts in Frage? Es besteht wenig Anhalt für die Annahme einer Beteiligung von lokal auf die Antrumschleimhaut wirkenden Faktoren: Weder Dehnung des Antrums noch Kontakt mit chemisch stimulierenden Substanzen sind als auslösende Faktoren wahrscheinlich. Antraler Kontakt mit einem alkalischen pH, eventuell durch duodenogastralen Reflux verursacht, könnte gastrinstimulierend wirken; demgegenüber steht jedoch ein hochkonzentrierter Magensaft, der die antrale Gastrinfreisetzung eher hemmen würde. Es ist jedoch bekannt, daß Katecholamine und vagale Reize zu Gastrinausschüttung führen. Elektrische Vagusstimulation führt zur sofortigen und anhaltenden Serumgastrinspiegelerhöhung, dieselbe Wirkung hat Acetylcholin (3,22,28,39,34,35,94). Epinephrin-Injektion führt beim Menschen ebenfalls zum sofortigen Gastrinanstieg; diese Katecholaminwirkung ist sowohl durch $\alpha$ - als auch $\beta$-Rezeptorenblocker hemmbar. Die physiologische nahrungsstimulierte Gastrinausschüttung ist jedoch durch diese Substanzen nicht hemmbar (22,45,91). Unklar ist derzeit noch, ob die katecholamininduzierte Gastrinfreisetzung von physiologischer Bedeutung ist.
Worin ist nun aber die Funktion der erhöhten Gastrinfreisetzung zu sehen? Unter physiologischen Bedingungen wird Gastrin als einer der stärksten Induktoren der HDC-Aktivität in der Magenschleimhaut angesehen. Eine Vielzahl von Untersuchungen läßt die Vermutung zu, daß, zumindest bei der Ratte, Gastrin der obligate physiologische Stimulator der HDC-Aktivität ist. Fütterung, antrale Dehnung und Alkalisierung der Antrumschleimhaut führt zu gleichsinniger Zunahme von Gastrin im Serum und HDC-Aktivität. Nach radikaler Antrektomie (einschließlich Bulbus duodeni und einer Fundusmanschette) ist keine HDC-Aktivität mehr in der Magenschleimhaut nachweisbar; exogene Zufuhr von Pentagastrin

steigert jedoch die Enzymaktivität nach Antrektomie (3,33,34, 35,89).
Andererseits ist es bekannt, daß es im Streß zu einem gesteigerten Histaminstoffwechsel mit sowohl vermehrter Synthese als auch Freisetzung gespeicherten Histamins kommt. Corticoide und Katecholamine induzieren eine vermehrte HDC-Aktivität und führen somit zu erhöhten Histaminspiegeln in Serum und Urin (55,79,80).
Eine vagal-cholinerge Wirkung auf den Histaminstoffwechsel ist umstritten: Guth et al. fanden nach Vagusreizung keine Mastzelldegranulierung (30,31,32). Da diese Beobachtung jedoch nur den Freisetzungsmechanismus von Histamin, nicht aber dessen Neusynthese betrifft, kann eine vagal induzierte HDC-Aktivität damit nicht ausgeschlossen werden.
Die Vermutung liegt somit nahe, daß die gesteigerte adrenerge und cholinerge Aktivität im Streß sowohl zu einer Erhöhung des Gastringehalts als auch der HDC-Aktivität führt.
Unter der Voraussetzung, daß Gastrin nicht nur unter physiologischen Bedingungen, sondern auch im Streß der Mediator der HDC-Induktion ist, kann vermutet werden, daß zumindest die Katecholamine und die vagal-cholinergen Reize über die Gastrinerhöhung zu einer vermehrten HDC-Aktivität führen.
Über die Wirkung der Glucocorticoide auf den Gastrinstoffwechsel ist wenig bekannt, möglicherweise werden sie direkt - ohne Gastrinvermittlung - auf den Histaminstoffwechsel wirksam.
Die Wirkung des erhöhten Gastrinspiegels scheint neben einer direkt säurestimulierenden Wirkung beim Menschen somit am ehesten in einer HDC-Induktion zu liegen; wobei aber die Veränderungen des Histaminstoffwechsels im Streß sicher nicht nur gastrinvermittelt sind: eine Wirkung von Gastrin auf die Freisetzung von gespeichertem Histamin ist nicht erwiesen.
Ein weiterer Befund spricht gegen die Annahme, daß Gastrin direkt, d.h. nicht über die HDC-induzierende Wirkung, am Streßgeschehen beteiligt ist: in unseren Untersuchungen fand

sich keine Korrelation zwischen Häufigkeit und Schweregrad der Magenschleimhautläsionen und dem Gastringehalt; die HDC-Aktivität der Magenschleimhaut der Ratte korreliert jedoch positiv mit dem Auftreten von Streßulcera. Hemmung der HDC-Aktivität führt zu einer gleichsinnigen Abnahme der Schleimhautläsionen (68,79). Diese Annahme kann aber nur für die Ratte angewendet werden, bei der Histamin als finaler Chemostimulator der Magensäuresekretion gilt. Beim Menschen dagegen wir dem Gastrin auch eine direkte belegzellstimulierende Wirkung zugeschrieben.
Zusammenfassend kann gesagt werden, daß der im Streß gefundene erhöhte Gastringehalt vermutlich durch adrenerge und cholinerge Stimuli verursacht wird. Seine Wirkung beruht, wahrscheinlich gemeinsam mit anderen Faktoren, in einer Steigerung der HDC-Aktivität und damit des Histaminstoffwechsels. Eine direkte ulcerogene Wirkung ist unwahrscheinlich, da keine Beziehung zwischen Gastrinspiegel und dem Auftreten von Streßulcera nachweisbar ist. Genauere Kenntnisse müßten jedoch an Untersuchungen über das Verhalten und die Wirkung von Gastrin im Streß bei antrektomierten Tieren gewonnen werden.

### 3.3. Verhalten von Gastrin und HDC-Aktivität nach Vagotomie sowie bei Streß nach Vagotomie

Als Ergebnis der vorliegenden Untersuchung fand sich 6 Wochen nach trunkulärer Vagotomie die Gastrinkonzentration im Serum, sowie im Fundus und Antrum des Magens gegenüber Kontrollen signifikant erhöht; darüber hinaus lag die Gastrinkonzentration im Serum und Antrum signifikant höher als in der Streßgruppe. Das Serumgastrin war gegenüber Kontrollen auf das 8-fache erhöht. Demgegenüber zeigten Duodenum und Pankreas eine minimale Abnahme der Gastrinkonzentration im Vergleich mit den Ausgangswerten.
Die Aktivität der HDC in der Magenschleimhaut zeigt nach trunkulärer Vagotomie mit einer 100%igen Erhöhung gegenüber Normalwerten ebenfalls einen signifikanten Anstieg.

Diese Befunde stimmen mit denen anderer Untersucher überein, die einen Anstieg sowohl von Gastrin als auch der HDC-Aktivität nach Vagotomie bei Ratten fanden (6,8,33,35,53,57,58,78). Erhöhte Serumgastrinwerte nach Vagotomie sind auch beim Menschen bekannt; beim Hund wurden jedoch auch erniedrigte Gastrinspiegel nach Vagotomie gefunden (93). Eine Abnahme der Salzsäuresekretion ist die regelmäßige Folge einer kompletten Vagotomie; in den eigenen Untersuchungen wurde postoperativ bei allen Tieren ein Anstieg des Magenschleimhaut-pH festgestellt.

Diese Befunde klingen zunächst paradox: Gastrinspiegel und HDC-Aktivität sind sowohl im Streß als auch nach Vagotomie erhöht; beide gelten als starke Säurestimulatoren. Serum- und antrales Gastrin zeigen gegenüber den Werten im Streß noch einen weiteren Anstieg; das Ergebnis ist jedoch eine verminderte Säuresekretion.

Die Mechanismen, die für die Gastrinerhöhung im Streß verantwortlich gemacht werden, können auf den beobachteten Anstieg nach Vagotomie nicht übertragen werden: weder eine vagale noch eine catecholamin-induzierte Stimulierung von Gastrin und HDC kommen in Betracht; die trunkuläre Vagotomie ist aufgrund der genannten Kriterien als vollständig anzusehen (s. Kapitel Ergebnisse). Die Katecholamine haben vermutlich unter physiologischen Bedingungen keine gastrinsteigernde Wirkung, wie die fehlende Hemmung der postprandialen Gastrinerhöhung durch $\alpha$-Rezeptorenblocker zeigt.

Statt dessen sind aber wohl lokale gastrinstimulierende Faktoren für diese massive Erhöhung verantwortlich; da der N. vagus sowohl die Belegzellen direkt als auch das Magenantrum innerviert, muß die fehlende Stimulierung der Belegzellen zu einer verminderten Säuresekretion führen. Diese bekannte Wirkung der Vagotomie wird auch therapeutisch angestrebt. Das daraus resultierende Ansteigen des Magensaft-pH könnte aufgrund der fehlenden Säurehemmung zu vermehrter antraler Gastrinfreisetzung führen. Im Gegensatz zu einem deutlichen und rasch einsetzenden Gastrinabfall auf Säureperfusion des Antrums hin hat ein kurzfristig einwirkender alkalischer Magensaft nur eine schwach gastrinstimulierende Wirkung auf das Antrum (47). Einige Befunde sprechen jedoch dafür, daß als

Folge einer länger fehlenden Säureeinwirkung der antrale G-Zellen-Gehalt zunimmt und damit auf Dauer zu einer Hypergastrinämie führt; so fanden Lundquist et al. 3 Tage nach Vagotomie einen um 100% erhöhten Serumgastrinspiegel und Bechker et al. wiesen im Zeitraum zwischen 4 und 8 Wochen nach Vagotomie noch eine weitere Zunahme des antralen Gastringehalts nach (8,58). Schafmayr et al. wiesen in einer quantitativen Bestimmung der antralen G-Zellen eine signifikante Zunahme 8 Wochen nach Vagotomie nach (78). Ein weiterer Hinweis ist die von Becker et al. festgestellte Zunahme des Antrumgewichts um 20%, die wir in eigenen Untersuchungen trotz deutlicher Zunahme des antralen Gastringehalts jedoch nicht nachweisen konnten. Eine vermehrte antrale Wanddehnung nach Vagotomie ohne Drainageoperation könnte eine weitere Ursache für den Gastrinanstieg sein. Versuche an Ratten zeigten jedoch, daß die Antrumdehnung allein nur ein schwacher Gastrinstimulator ist (52). Eigene Untersuchungen zeigten keine Veränderungen im Gastrinverhalten als Folge einer unterschiedlichen Ernährungsform, obwohl eine Zunahme des antralen Gastringehalts der Tiere mit Standardernährung gegenüber den breiig ernährten zu erwarten gewesen wäre. In Kombination mit einem verlängerten Kontakt der Antrumschleimhaut mit Nahrungsbestandteilen und damit chemischer Stimulierung wäre eine vermehrte Gastrinfreisetzung jedoch möglich.

Stellt nun die um 100% erhöhte Aktivität der HDC nach Vagotomie ein eigenständiges Phänomen dar oder ist sie ebenfalls als Folge der erhöhten Gastrinausschüttung zu sehen?

Folgende Befunde sprechen für eine gastrinvermittelte Aktivitätszunahme: Kontakt des Antrums mit Säure führt zur Abnahme der nach Vagotomie erhöhten HDC-Aktivität. Eine zusätzlich zur Vagotomie durchgeführte Antrektomie hat ebenfalls ein Absinken der Enzymaktivität auf kaum meßbare Werte zur Folge (33,57). Das heißt, Hemmung der Gastrinausschüttung oder Entfernung gastrinbildender Gewebe senkt die HDC-Aktivität, die nach Vagotomie erhöht war. Unter der Annahme, daß Gastrin bei der Ratte der physiologische Mediator der HDC-Aktivität ist,

wie aus einigen Untersuchungen hervorgeht, muß auch die nach trunkulärer Vagotomie auftretende HDC-Erhöhung als eine Gastrinwirkung gesehen werden. Diese Meinung wird von einigen Autoren vertreten (33,57).
Wie kann nun der widersprüchliche Befund einer gesteigerten Gastrin- und HDC-Aktivität bei gleichzeitig deutlich herabgesetzter Säuresekretion erklärt werden?
Versuche mit exogen zugeführtem Gastrin oder Histamin zeigten bei vagotomierten Katzen eine verminderte Säureantwort (23). Möglicherweise wird durch die fehlende direkte vagale Innervation der Belegzelle ihre Empfindlichkeit auf andere säurestimulierende Faktoren herabgesetzt bzw. ihre Reizschwelle erhöht (34, 57, 92).
Es ist bekannt, daß sich an der Belegzelle rezeptorartige Strukturen, von denen man beim Menschen je einen spezifischen Rezeptor für vagale Impulse sowie für Histamin und Gastrin annimmt (5). Bei der Ratte werden zwar auch Gastrinrezeptoren vermutet, sind jedoch noch nicht nachgewiesen worden (90). Diese Rezeptoren sind auch durch Rückkopplungsprozesse miteinander verbunden, so daß Hemmung oder Wegfall eines Rezeptors, z.B. durch Vagotomie zu einer verminderten Ansprechbarkeit der anderen Rezeptoren und damit zu einer verminderten Säureantwort führt. Morphologische Befunde, nach denen es nach Vagotomie zu einer Verminderung und Atrophie der Belegzellen sowie Abnahme der Schleimhautdicke im Corpus kommt, geben ebenfalls einen Hinweis dafür, daß die Funktion der Belegzellen herabgesetzt ist (18,50,51). Da jedoch als Folge der Hypergastrinämie wegen der starken trophischen Wirkung von Gastrin eher eine gesteigerte Proliferation der Schleimhaut zu erwarten wäre und an anderen Zellsystemen auch beobachtet wird, wäre auch eine direkte trophische Wirkung des Vagus auf die Belegzelle zu diskutieren (18).
Wurden Ratten 6 Wochen nach trunkulärer Vagotomie einem 12-stündigen Immobilisationsstreß ausgesetzt, zeigte sich eine Abnahme der Ulcushäufigkeit um 60% gegenüber unbehandelt gestreßten Tieren; gleichzeitig war der Schweregrad der Läsionen

weniger ausgeprägt: keine Ratte hatte Schleimhautveränderungen, die dem Schweregrad III entsprachen. Diese Befunde bestätigen den protektiven Einfluß der Vagotomie auf die Entstehung von Streßulcera und stimmen hierin mit Untersuchungen anderer Autoren überein (48, 63, 74, 77, 85). Von einigen Untersuchern wird dieser Vagotomieeffekt jedoch auch bestritten (40,41,88). Übereinstimmung besteht auch darin, daß Vagotomie bei Ratten die Entstehung von Streßulcera nicht vollständig verhindern, sondern lediglich quantitativ und qualitativ reduzieren kann.
Eine Beziehung zwischen dem Gastringehalt und Häufigkeit bzw. Schwere von Streßulcera konnte auch nach Vagotomie nicht nachgewiesen werden. Die Gastrinkonzentrationen in Serum und Antrum liegen geringfügig unter den nach Vagotomie allein erreichten. Der Gastringehalt im Magenfundus ist gegenüber dem nach Vagotomie gering erhöht, keiner dieser Unterschiede ist jedoch signifikant. Diese Werte lassen vermuten, daß gegenüber den im Streß wirksamen gastrinstimulierenden Faktoren der durch Vagotomie erhöhte Gastringehalt überwiegt; das heißt, eine catecholamininduzierte Gastrinsteigerung im Streß führt nicht mehr zu einer weiteren Erhöhung des durch Vagotomie erreichten Gastrinanstiegs, obwohl man vermuten könnte, daß nach Wegfall der cholinergen die adrenerge Stimulation ausgeprägter würde.
Das geringfügige Absinken des Gastringehalts im Streß nach Vagotomie in Antrum und Serum kann auch Folge einer vermehrten Säurehemmung sein, denn trotz erniedrigter basaler HCL-Sekretion kommt es auch nach Vagotomie im Streß zu einem pH-Abfall (77). Bei der Vielzahl der im Streßgeschehen involvierten Faktoren mit z.T. noch ungeklärten Zusammenhängen kann dieser Befund jedoch nicht eindeutig geklärt werden.
Die Veränderungen im Gastringehalt der untersuchten Organe geben keinen Hinweis dafür, über welchen Mechanismus Vagotomie zu einer Verminderung von Streßulcera führt. Die aufgrund einer geringeren Empfindlichkeit herabgesetzte Säuresekretion ist vermutlich nicht die einzige Wirkung der vagalen Denervierung im Streß.

Da der erhöhte Gastrinspiegel mit großer Wahrscheinlichkeit eine vermehrte HDC-Induktion bewirkt, kommt es auch nach Vagotomie im Streß zu einer weiteren Steigerung des Histaminstoffwechsels, zumal ein vagal stimulierender Einfluß auf den Histaminstoffwechsel, der durch Vagotomie aufgehoben wäre, unwahrscheinlich ist; dafür spricht auch die Beobachtung einer unverändert im Streß stattfindenden Mastzelldegranulation nach Vagotomie (29). Den Histaminwirkungen im Streß, nämlich Kapillarschädigung und Störung der Mikrozirkulation, sowie vermehrte Säuresekretion, wird jedoch eine beachtliche pathogenetische Bedeutung beigemessen. Selbst unter der Voraussetzung einer durch Vagotomie herabgesetzten Säuresekretion stellt die vasoaktive Wirkung des Histamins noch einen wichtigen Faktor dar. Wie ist also ein gesteigerter Histaminstoffwechsel, ausgelöst durch den "protektiven Faktor" Vagotomie zu erklären?
Ein Erklärungsversuch bietet sich aus den von $H_2$-Rezeptorenblockern gewonnenen Kenntnissen an: Aus ihrer positiven Beeinflussung sowohl des Sekretionsverhaltens als auch der gestörten Mikroperfusion werden 2 verschiedene Rezeptorentypen für Histamin in der Magenschleimhaut postuliert; zum einen an der Parietalzelle, zum anderen in oder in der Nähe der Schleimhautkapillaren (1,5,46). Fehlende vagale Innervation an der Belegzelle führt zu einer herabgesetzten Empfindlichkeit gegenüber anderen Stimuli wie z.B. Histamin. Eine vergleichbare Wirkung könnte auch an den Gefäßrezeptoren stattfinden und damit die Effektivität von Histamin an der Magenschleimhaut vermindern.
Es wird jedoch auch vermutet, daß eine gesteigerte vagale Aktivität, wie sie im Streß vorhanden ist, nicht nur zu vermehrter Säuresekretion, sondern auch zu einer verschlechterten Magenperfusion führt. Durchblutungsmessungen ergaben nach Vagotomie eine verbesserte Mikrozirkulation (16,17); somit könnte auch darin ein Grund für die herabgesetzte Ulcushäufigkeit liegen. Zusammenfassend läßt sich feststellen: Vagotomie übt in den vorliegenden Untersuchungen eine protektive Wirkung auf die Entwicklung von Streßulcera des Magens aus. Diese Wirkung beruht jedoch nicht auf einer Senkung des im Streß gesteigerten Histaminstoffwechsels bzw. Gastringehalts.

Einmal besteht der Effekt in einer verminderten Säuresekretion, durch direkte Wirkung auf die Belegzelle; weiterhin in einer vermuteten Verbesserung der Mikrozirkulation und - fraglich - in einer herabgesetzten Empfindlichkeit der in Belegzelle und Schleimhautgefäßen lokalisierten Histaminrezeptoren. Aus dem Gastrinverhalten nach Vagotomie läßt sich jedenfalls nicht erklären, auf welche Weise Vagotomie das Entstehen von Streßulcera verhindert.

## E) Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde das Verhalten von immunreaktivem Gastrin in Serum, Magen, Duodenum und Pankreas bei 4 Gruppen von je 20 Ratten im Nüchternzustand, nach 12-stündigem Streß, nach trunkulärer Vagotomie, sowie bei Streß nach Vagotomie untersucht. Häufigkeit und Schweregrad auftretender Streßulcera wurden an Tieren mit und ohne vorherige Vagotomie verglichen. An 15 Ratten wurde die Aktivität der spezifischen Histidindekarboxylase nach Vagotomie untersucht und unbehandelten Kontrolltieren gegenübergestellt.
Die von den untersuchten Geweben höchsten Gastrinkonzentrationen wurden im Antrum gefunden. Nach 12-stündiger Immobilisation zeigten 50% der Tiere Streßulcera, davon hatten mehr als die Hälfte mittlere bis schwere Veränderungen. Der Gastrinspiegel in Serum, Fundus und Antrum zeigte einen signifikanten Anstieg im Streß; Duodenum- und Pankreasspiegel waren nur geringfügig verändert.
6 Wochen nach Vagotomie war das Serumgastrin auf das 8-fache des Ausgangswertes erhöht, Antrum- und Fundusgastrin zeigten ähnliche, aber schwächer ausgeprägte Veränderungen. Antrum- und Serumgastrin lagen signifikant höher als bei Streß. Die HDC-Aktivität der Magenschleimhaut erhöhte sich signifikant um 100 % nach Vagotomie.

Trunkuläre Vagotomie senkte das Auftreten von Streßulcera um 60%, schwere Schleimhautveränderungen traten nicht auf. Der Gastringehalt zeigte gegenüber der Vagotomiegruppe eine nicht signifikante Veränderung in den untersuchten Geweben. Eine Korrelation zwischen dem Auftreten von Streßulcera und der Gastrinkonzentration fand sich weder nach alleiniger Immobilisation noch bei Streß nach vorausgegangener Vagotomie. Im Streßgeschehen kommt es durch noch ungeklärte Mechanismen zu einer gesteigerten sympatho-adrenergen und einer parasympathisch-cholinergen Aktivität sowie zu einem durch vermehrte ACTH-Ausschüttung bewirkten erhöhten Glucocorticoidspiegel.

Catecholamine, Corticoide und fraglich vagale Reize stimulieren Synthese und Freisetzung von Histamin, dem aufgrund seiner Wirkung auf die Mikrozirkulation und Säuresekretion eine wichtige Bedeutung bei der Streßulcusentstehung beigemessen wird. An der Magenschleimhaut führt die Einwirkung der oben genannten Faktoren zu verminderter Mikrozirkulation und erhöhter Salzsäuresekretion; beide sind Voraussetzungen für die Entstehung von Schleimhautläsionen. Adrenerge und vagale Stimulation führen im Streß zu einer ausgeprägten Erhöhung des Gastrinspiegels; aufgrund seiner HDC-stimulierenden Wirkung trägt Gastrin vermutlich zu einer Steigerung des Histaminstoffwechsels bei. Eine direkte Wirkung auf die Streßulcusentstehung ist bei der Ratte unwahrscheinlich.

Die nach Vagotomie massiv erhöhten Serum-Gastrinspiegel sind vermutlich Folge einer antralen G-Zell-Proliferation bei fehlender antraler Säurehemmung, bedingt durch den Wegfall der vagalen Belegzellstimulierung. Als Ursache für eine herabgesetzte Säureantwort trotz erhöhter Gastrin- und Histaminspiegel wird eine herabgesetzte Ansprechbarkeit der Belegzelle nach Vagotomie angenommen. Für die protektive Wirkung der Vagotomie auf die Streßulcusentstehung kommen folgende Faktoren infrage:

1. Verminderte Säuresekretion durch Wegfall der vagalen Belegzellstimulierung

2. Verminderte Ansprechbarkeit von Histaminrezeptoren in der Magenschleimhaut

3. Wegfall durchblutungssenkender vagaler Impulse.

Weder das Verhalten von Gastrin noch der HDC-Aktivität nach Vagotomie läßt Schlüsse auf die Art der protektiven Wirkung vagaler Denervierung zu.

Tabelle 2:

| | Serum pg/ml | Corpus ng/g | Antrum ng/g | Duodenum ng/g | Pankreas ng/g |
|---|---|---|---|---|---|
| Kontrollen | 37.53 | 16.92 | 794.25 | 138.90 | 0.45 |
| | 30.16 | 3.52 | 1840.75 | 268.50 | 6.75 |
| | 47.00 | 79.92 | 4285.00 | 396.85 | 3.24 |
| | 38.04 | 0.87 | 3716.75 | 28.34 | 2.27 |
| | 35.05 | 21.32 | 2300.75 | 46.97 | 1.66 |
| | 43.34 | 90.25 | 3075.75 | 16.13 | 2.66 |
| | 78.79 | 24.99 | 6580.50 | 175.01 | 12.80 |
| | 45.55 | 35.69 | 4302.75 | 590.10 | 33.83 |
| | 41.76 | 1.37 | 2851.25 | 370.65 | 4.16 |
| | 48.40 | 2.09 | 631.50 | 66.22 | 0.71 |
| | 27.97 | 2.25 | 3347.50 | 174.50 | 1.30 |
| | 32.26 | 4.78 | 721.52 | 77.37 | 2.27 |
| | 31.31 | 37.83 | 1104.87 | 925.19 | 0,56 |
| | 37.70 | 1.76 | 4285.37 | 117.50 | 0.72 |
| | 27.38 | 0.17 | 1001.50 | 104.69 | 1.17 |
| | 40.51 | 2.42 | 893.02 | 81.44 | 1.02 |
| | 35.25 | 10.35 | 4624.25 | 703.37 | 4.19 |
| | 45.77 | 2.23 | 1758.00 | 131.54 | 2.08 |
| | 55.78 | 2.79 | 2655.00 | 107.69 | 7.44 |
| | | | 5230.75 | 274.36 | 2.52 |
| Streß | 47.21 | 93.84 | 122.03 | 8.42 | 9.81 |
| | 82.68 | 48.94 | 5509.50 | 212.70 | 19.47 |
| | 66.53 | 85.94 | 3368.50 | 190.85 | 2.34 |
| | 54.75 | 16.90 | 4509.50 | 56.40 | 4.57 |
| | 66.28 | 13.11 | 2693.00 | 341.25 | 1.40 |
| | 227.62 | 4.89 | 6129.75 | 178.35 | 1.17 |
| | 71.43 | 3.40 | 4488.50 | 253.10 | 15.86 |
| | 67.89 | 6.39 | 3863.00 | 169.85 | 1.16 |
| | 139.38 | 107.30 | 5410.50 | 379.85 | 18.52 |
| | 81.09 | 7.29 | 5614.00 | 220.90 | 1.22 |
| | 139.47 | 80.53 | 6407.25 | 184.90 | 0.36 |
| | 97.79 | 56.61 | 7773.50 | 586.00 | 18.25 |
| | 66.39 | 2.42 | 5725.00 | 102.50 | 7.12 |
| | 103.38 | 9.98 | 1967.25 | 114.32 | 18.35 |

| | Serum pg/ml | Corpus ng/g | Antrum ng/g | Duodenum ng/g | Pankreas ng/g |
|---|---|---|---|---|---|
| | 63.03 | 49.84 | 3920.75 | 257.75 | |
| Streß | 111.14 | 32.06 | 6900.50 | 317.25 | |
| | 176.30 | 69.61 | 4392.25 | 200.15 | |
| | 291.49 | 18.33 | 3035.25 | 95.95 | |
| | 47.24 | 62.85 | 4251.25 | 213.60 | |
| | 379.80 | 27.52 | 2805.25 | 186.25 | |
| Vagotomie | 181.86 | 39.98 | 6497.75 | 904.46 | 10.56 |
| | 204.42 | 12.04 | 11531.00 | 81.31 | 1.58 |
| | 316.05 | 9.38 | 9937.25 | 63.45 | 2.24 |
| | 251.66 | 1.28 | 11775.00 | 70.59 | 31.20 |
| | 421.15 | 136.55 | 6722.00 | 364.00 | 13.26 |
| | 249.80 | 214.29 | 7373.00 | 134.59 | 0.89 |
| | 243.04 | 42.29 | 38.12 | 37.75 | 0.67 |
| | 554.20 | 36.23 | 10381.50 | 32.79 | 1.44 |
| | 88.83 | 39.56 | 4013.25 | 99.84 | 0.42 |
| | 408.60 | 29.64 | 9407.50 | 262.56 | 5.09 |
| | 262.30 | 17.02 | 2299.25 | 79.57 | 1.36 |
| | 774.45 | 30.22 | 12114.75 | 188.18 | 1.90 |
| | 502.35 | 6.18 | 3156.00 | 84.42 | 1.41 |
| | 222.12 | 64.76 | 5440.75 | 63.71 | 1.58 |
| | 937.66 | 32.72 | 5831.00 | 799.25 | 2.45 |
| | 345.00 | 20.95 | 5461.60 | 44.92 | 0.57 |
| | 417.35 | 119.39 | 10747.75 | 53.30 | 1.48 |
| | 330.67 | 147.18 | 6796.50 | 76.82 | 4.12 |
| | 275.15 | 124.45 | 2683.25 | 513.42 | 1.31 |
| | 173.61 | 8.46 | | | |
| Vagotomie und Streß | 138.80 | 1.27 | 4126.00 | 325.25 | 0.70 |
| | 178.50 | 1.58 | 2761.25 | 299.37 | 14.32 |
| | 97.95 | 63.77 | 4489.00 | 371.72 | 0.55 |
| | 215.96 | 150.81 | 3037.50 | 87.40 | 0.43 |
| | 171.12 | 32.43 | 4581.25 | 140.41 | 26.15 |
| | 395.00 | 16.20 | 135.60 | 8.55 | 1.25 |
| | 423.15 | 0.39 | 3197.00 | 70.11 | 4.93 |
| | 527.30 | 101.92 | 4306.60 | 43.13 | 0.82 |
| | 723.30 | 24.74 | 8799 .50 | 66.68 | 3.15 |

aus technischen Gründen nicht meßbar

| | Serum pg/ml | Corpus ng/g | Antrum ng/g | Duodenum ng/g | Pankreas ng/g |
|---|---|---|---|---|---|
| Vagotomie und Streß | 353.25 | 10.77 | 7348.25 | 78.81 | 1.47 |
| | 268.45 | 47.50 | 5307.00 | 41.21 | 1.61 |
| | 396.10 | 24.39 | 4711.25 | 71.49 | 4.49 |
| | 469.25 | 43.21 | 6434.25 | 49.85 | 7.74 |
| | 255.34 | 453.50 | 12500.00 | 2393.50 | 5.15 |
| | 253.82 | 66.54 | 6366.50 | 47.31 | 10.77 |
| | 174.88 | 106.82 | 9209.75 | 27.81 | 0.28 |
| | 568.85 | 36.97 | 9157.75 | 90.56 | 2.72 |
| | 165.49 | 63.64 | 2778.00 | 11.27 | 1.77 |
| | 264.09 | 22.72 | 5456.50 | 77.82 | 2.36 |
| | 153.64 | 99.98 | 5933.75 | 90.77 | 4.21 |

## G) Literaturverzeichnis


1. Albinus,M. K.F.Sewing

   The effect of Histamine-$H_2$-Receptor antagonists in gastric acid secretion, gastric mucosal blood flow and acid base balance in cats.

   Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmakol. 285 (1974) 337

2. Aures,D., R.Hakanson, A.Schauer

   HDC and DDC in the rat stomach - properties and cellular-localisation.

   Europ.J.Pharm. 3 (1968) 217

3. Aures,D., L.R.Johnson, L.W.Way

   Gastrin: Obligatory intermediate for activation of gastric HDC in the rat.

   Amer.J.Physiol. 219 (1970) 214

4. Balibrea, J.L., J.Gomez, J.Aznar, J.R.Alemany, J.Ruiz

   Effects of somatostatin on gastric mucosal Histamine and Serotonin content in restrained rats.

   1978 unveröffentl.

5. Beaven,M.A.

   Histamine (Part 1 + 2)

   New England J.Med. 294 (1976) 30
   294 (1976) 320

6. Becker,H.D., D.D.Reeder, J.C.Thompson

   Effect of vagotomy on gastrin content of gastric fundus and antrum and pancreas in rats.

   Surg.Forum 24 (1973) 359

7. Becker,H.D., D.D.Reeder, J.C.Evans, J.C.Thompson

   Gastrin release from duodenum and jejunum in dogs.

   Surg. Forum 23 (1972) 314

8. Becker,H.D., D.D.Reeder, J.C.Thompson

   Influence of vagotomy on tissue gastrin levels in stomach and pancreas in rats.

   Surgery 74,5 (1973) 778

9. Berson,S.A., R.S.Yalow
Nature of immunoreactive gastrin extracted from tissue of gastrointestinal tract.
Gastroenterology 60 (1971) 215

10. Bonfils,S., A.Lambling
Psychological factors and psychopharmacological actions in the restraint-induced gastric ulcer.
In: Skoryna,St.C., H.C.Bockus
Pathophysiology of peptic ulcer
III (1963) 153

11. Brodie,D.A., R.W.Marshall, O.M.Moreno
Effect of restraint on gastric acidity in the rat.
Amer.J.Physiol. 202 (1962) 812

12. Brodie,D.A.
Ulceration of the stomach produced by restraint in rats.
Gastroenterology 43 (1962) 107

13. Brodie,D.A., H.M.Hanson
A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by the restraint technique.
Gastroenterology 38 (1960) 353

14. Brooks,F.P., G.Lanciault
The role of the vagus nerve in gastrin release.
Endocrinology of the Gut (1974) 233

15. Büchner,F., P.J.Molloy
Das echte peptische Geschwür der Ratte
Klin.Wschr. 6 (1927) 2193

16. Butterfield,W.C.
Experimental stress ulcers: A review
Surg.Ann. 7 (1975) 261

17. Byrnes,D., T.Scratcherd
Vagotomy and gastrin secretion.
Gut 13 (1972) 848

18. Crean,G.P., A.A.Gunn, R.D.E.Rumsey
The effects of vagotomy on the gastric mucosa of the rat.
Scand.J.Gastroent. 4 (1969) 675

19. Creutzfeldt,W., C.Creutzfeldt, R.Arnold
The gastrin-producing cells under normal and pathological conditions
Rendic.Gastroenterol. 7 (1975) 93

20. Creutzfeldt,W., R.Arnold, C.Creutzfeldt, N.S.Track
Mucosal gastrin concentration, molecular forms of gastrin, number and ultrastructure of G-cells in patients with duodenal ulcer.
Gut 17 (1976) 754

21. Debas,H.T., A.Csendes, J.H.Walsh, M.I.Grossman
Release of antral gastrin.
In: Chey,W.Y., F.P.Brooks: Endocrinology of the gut
New Jersey: Ch.B.Black 1974

22. Ebeid,A.M., J.E.Fischer
Gastrin and ulcer disease: What is known.
Surg.Clin.North Amer. 56 (1976) 1249

23. Emas,S., M.I.Grossman
Effect of truncal vagotomy on acid and pepsin responses to Histamine and gastrin in cats.
Amer.J.Physiol. 213 (1967) 657

24. Emas,S., F.Fyrö
Antral gastrin activity in duodenal and gastric ulcers
Gastroenterology 46 (1964) 1

25. Evans,J.C., D.D.Reeder, J.C.Thompson
Gastrin concentration in gastric mucosa.
Arch.Surg. 106 (1973)

26. Fahrländer,H., F.Fettes, W.Sailer, A.Zach
Das Streßulcus: Klinik, Pathogenese, Diagnose und Therapie.
Z.Gastroenterologie 168 (1976)

27. Feifel,G., B.Zboralski, A.Heimann
Verhütung experimenteller Ulcera bei der Ratte durch Phenoxybenzamin.
Vortrag Dtsch.Chir.Kongr. 1971

28. Feifel,G., M.Adt, L.Sunder-Plassmann
The protective effect of hemodilution on the incidence of stress ulcers in the rat.
Eur.Surg.Res. 4 (1972)

29. Guth,P.H., E.Smith
Neural control of gastric mucosal blood flow in the rat.
Gastroenterology 69 (1975) 935

30. Guth,P.H., X.Kozbur
Microcirculatory and mast cell changes in restraint stress.
Amer.J.Digest.Dis. 14 (1969) 113

31. Guth,H.P., P.Hall
Microcirculatory and mast cell changes in restraint-induced gastric ulcer.
Gastroenterology 50 (1966) 562

32. Guth,H.P., X.Kozbur
Pathogenesis of gastric microcirculatory and mast cell changes in restraint stress.
Gastroenterology 52 (1967) 1134

33. Hakanson,R., J.H.Kroesen, G.Liedberg, J.Oscarson,et al.
Correlation between serum gastrin concentration and rat stomach histidine decarboxylase activity.
J.Physiol. 243 (1974) 483

34. Hakanson,R., G.Liedberg
The role of endogenous gastrin in the activation of gastric histidine decarboxylase in the rat.Effect of antrectomy and vagal denervation.
Eur.J.Pharm. 12 (1970) 94

35. Hakanson,R., G.Liedberg, J.Oscarson
Regulation of rat stomach histidine decarboxylase activity by the serum gastrin concentration.
Agents and Actions 313 (1973) 178

36. Hakanson,R., G.Liedberg

Effect of pentagastrin and feeding on gastric histidine decarboxylase activity in the antrectomized rat.

Eur.J.Pharmacol. 18 (1972) 31

37. Hanson,H.M., D.A.Brodie

Use of the restrained rat technique for study of the antiulcer effect of drugs.

J.Appl.Physiol. 15 (1960) 291

38. Hase,T., B.J.Moss

Microvascular changes of gastric mucosa in the development of stress ulcer in rats.

Gastroenterology 65 (1975) 224

39. Hausamen,T.U., W.P.Fritsch, W.Rick

Immunologische Bestimmung von Gastrin.

Merck-Symp. 1975

40. Hottenrott,Ch., R.M.Seufert, F.W.Kühne, M.Büsing

Experimental gastric sympathectomy an effective prophylaxis of gastric stress lesions.

Ann.Surg. 186 (1977) 762

41. Hottenrott,Ch., R.M.Seufert, F.W.Kühne, v.Gerstenbeck

Sympathektomie des Magens, eine effektive Prophylaxe streßbedingter Magenschleimhautläsionen beim Ferkel.

Langenbecks Arch.Chir.Suppl.Chir.Forum 221 (1977)

42. Hübner,G., M.Eder, H.J.Klein

Fine structural investigations on the development of gastric lesions in acute stress.

Verh.Dtsch.Ges.Pathologie, Mai 1970

43. Hübner,G., J.Klein, M.Eder

The gastric glands of the rat after stimulation with pentagastrin, histalog and in acute stress.

Act.Hepatogastroenter. 19 (1972) 388

44. Kivilaakso,E., C.Ehnholm, T.V.Kalima, M.Lemolinen

Duodenogastric reflux of lysolecithin in the pathogenesis of experimental porcine stress ulceration.

Surgery 79 (1976) 65

45. Landsberg,L.
The year in endocrinology.
In: Ingbar,S.H.
New York, London: Plenum Medical Book Comp. 1976

46. Lang,G., P.O.Schwille, R.Thun, W.Schellerer
Bewertung der $H_2$-Rezeptoren-Blockade mit Metiamid beim Streßulcus der Ratte.
Langenbecks Arch.Chir.Suppl.Chir.Forum 212 (1977)

47. Levine,B.A., A.G.Greenburg, G.W.Peskin, R.P.Saik
Antral gastrin regulation.
J.Surg.Res. 20 (1976) 509

48. Levine,R.J., E.C.Senay
Histamine in the pathogenesis of stress ulcers in the rat.
Amer.J.Physiol. 214 (1968) 892

49. Levine,R.J., E.C.Senay
Studies on the role of acid in the pathogenesis of experimental stress ulcers.
Psychosomat.Med. (1970) 32, 1 (1970)

50. Ley,R., G.Willems, Y.Vansteenkiste
Influence of vagotomy on parietal cell kinetics inthe rat gastric mucosa.
Gastroenterology 65 (1973) 764

51. Liavag,I., S.Vaage
The effect of vagotomy and pyloroplasty on the gastro-intestinal mucosa of the rat.
Scand.J.Gastroenterol. 7 (1972) 23

52. Lichtenberger,L.M., J.Lechago, L.R.Johnson
Depression of antral and serum gastrin concentration by food deprivation in the rat.
Gastroenterology 68 (1975) 1473

53. Liedberg,G., R.Hakanson, J.Rehfeld, F.Stadil
Hypergastrinemia and gastrin cell hyperplasia in various experimental models.
Eur.Surg.Res. 8,2 (1976)

54. Londong,W., G.Klewar, V.Londong, M.M.Forell
Automatisierbare Methode der radioimmunologischen Bestimmung von Gastrin.
3.Kongr.Ges.Gastroenterol. in Bayern 1974

55. Lorenz,W., G.Feifel
Neue Gesichtspunkte zur Pathogenese des Streß- und Steroidulcus.
Dtsch.Med.Wschr. 36 (1970) 1848

56. Lorenz,W., H.Haendle, K.Reichle, G.Feifel
Histamin als Mediator der Gastrin- und parasympathisch induzierten Magensaftsekretion.
Münch.Med.Wschr. 8 (1968) 466

57. Lundell,L., E.Rosengreen, S.E.Svensson
Alterations in histamin metabolism of rat gastric mucosa following vagotomy.
J.Physiol. 242 (1974) 209

58. Lundqvist,H., B.Jung, S.Gustavsson, G.Lundqvist
Analyses of small bowel propulsion, ileo-coecal passage and serum gastrin after truncal vagotomy.
Act.Chir.Scand. 141 (1975) 298

59. Mackenzie,M., B.A.Ziaja, L.M.Nyhus, C.T.Bombeck
Localization of exogenous labelled gastrin in rat gastric mucosa.
Surg.Forum 25 (1974) 1330

60. Malmström,J., F.Stadil
Measurement of immunoreactive gastrin in gastric mucosa.
Scand.J.Gastroent. 10 (1975) 433

61. Menguy,R., Y.F.Masters
Mechanism of stress ulcer: Differences between the antrum, corpus and fundus with respect to the effect of complete ischemia on gastric mucosal energy metabolism-
Gastroenterology 66 (1974) 509

62. Menguy,R., D.Desbaillets, Y.F.Masters
Mechanism of stress ulcer: influence of hypovolemic shock on energy metabolism in the gastric mucosa.
Gastroenterology 66 (1974) 46

63. Menguy,R.
Effects of restraint stress on gastric secretion in the rat.
Amer.J.Dig.Dis. 5 (1960) 911

64. Moody,F.G., L.Y.Cheung
Stress ulcers: their pathogenesis, diagnosis and treatment.
Surg.Clin.North Amer. 56 (1976) 1469

65. El Munshid,H.A., G.Liedberg, J.F.Rehfeld, E.Sundler, L.I.Larsson, R.Hakanson
Effect of bilateral nephrectomy on serum gastrin concentration, gastric histamine content, histidindecarboxylase activity,and acid secretion in the rat.
Scand. J.Gastroent. 12 (1976) 87

66. Nilsson,G., R.S.Yalow, S.A.Berson
Distribution of gastrin in the gastrointestinal tract of human, dog, cat and hog.
7 Nobel Symp. 16 (1971) 95

67. Ozdemir,I.A., B.Zimmermann
Serotonin and restraint-induced gastrointestinal ulceration and microcirculatory ischemia.
Surgical Forum 22 (1971) 319

68. Permanetter,W.
Über die Bedeutung der spezifischen Histidindecarboxylase bei der Entstehung streßbedingter Magenschleimhautdefektion der Ratte.
Dissertation München 1973

69. Reimann,H.J., M.Fischer, M.Reich, W.Lorenz
Akute Magenläsionen und Veränderungen des Histamingehalts verschiedener Organe beim Immobilisationsstreß.
Langenbecks Arch.Chir.Suppl.Chir.Forum 217 (1977)

70. Ritchie,W.P.
Acute gastric mucosal damage induced by bile salts, acid and ischemia.
Gastroenterology 68 (1975) 699

71. Ritchie,W.P., E.W.Shearburn
Acute gastric mucosal ulcerogenesis is dependent on the concentration of bile salt.
Surgery 80 (1976) 98

72. Ritchie,W.P.
Ischemia and the gastric mucosal barrier: a note of caution
Surgery 76 (1974) 363

73. Ritchie,W.P., J.J.Breen, D.I.Grigg
Prevention of stress ulcer by reducing gastric tissue histamine.
Surgery 62 (1967) 596

74. Robert,A., J.I.Northam, J.E.Nezamis, J.P.Phillips
Exertion ulcers in the rat.
Amer.J.Dig.Dis. 15 (1970) 497

75. Robert,A., H.Selye
Effet de la cortisone et de la STH sur l'ulcère gastrique experimental.
Les Annales d'Endocrinologie 13 (1952) 845

76.Rossi,G., S.Bonfils, F.Lieffoogh, A.Lambling
Technique nouvelle pour produire des ulcérations gastriques chez le rat blanc: l'ulcère de contraints.
Compt.Rend.Soz.Biol. 150 (1956) 2124

77. Rüppell,V., C.J.Nüsser
Untersuchungen zur protektiven Wirkung von Vagotomie und Pyloroplastik bei der tierexperimentellen Erzeugung von Streß-ulcera.
Z.Gastroenterologie 12 (1974) 307

78. Schafmayer,A., R.Arnold, H.W.Börger, C.Creutzfeldt, H.D.Becker W.Creutzfeldt
Der Einfluß der Vagotomie auf den Gastringehalt im Serum und der Antrumschleimhaut sowie der Gastrinzellen.
Langenbecks Arch.Chir.Suppl.Chir.Forum 180 (1977)

79. Schauer,A., E.Kunze, G.Feifel, W.Permanetter, P.Fraps
Increased histidine and dopa decarboxylase activity in the rat stomach during restraint ulcer formation.
Digestion 11 (1974) 12

80. Schayer,R.W.
Evidence that induced histamine is an intrinsic regulator of the microcirculatory system.
Amer.J.Physiol. 20 (1962) 66

81. Schellerer,W., P.O.Schwille, P.Hermanek, N.M.Samberger, M.Reitzenstein
Neue Vorstellungen zur Streßulcuspathogenese.
Langenbecks Arch.Chir.Suppl. 91 (1974)

82. Schellerer,W.
The role of mucosal blood flow in the pathogenesis of stress ulcer.
Act.Hepatogastroenterologica 21 (1974) 138

83. Schumpelick,V., B.Rauchenberger
Duodenogastraler Reflux und Streßulcus
Dtsch.Med.Wschr. 101 (1976) 1647

84. Schumpelick,V., D.Grossner, M.Doehn
Pankreassaft und Streßulcus der Ratte.
Langenbecks Arch.Chir. 344 (1977) 189

85. Schwamberger,K., W.Geir
Tierexperimentelle Untersuchungen zur trunkulären und selektiven Vagotomie an der Ratte.
Langenbecks Arch.Chir. 344 (1977) 53

86. Schwartz,J.C., R.Boulu, G.Valette
Histamine endogène et ulcères gastriques expérimentaux chez le rat.
Compt.Rend.Soc.Biol. 161 (1967) 50

87. Schwille,P.O., H.Steiner, N.M.Samberger, W.Schellerer
Role of calcitonin in stress ulcer formation of various rat models. Preliminary report.
vorläufig unveröffentlicht

88. Seidel,W., W.Lorenz, A.Doenicke, G.Mann, R.Uhlig
Histaminfreisetzung beim Menschen und Streßulcuspathogenese.
Z.Gastroenterologie 11 (1973) 297

89. Snyder,S.H., L.Epps
Regulation of histidine decarboxylase in rat stomach by gastrin: the effect of inhibitors of protein synthesis.
Mol.Pharmacol. 14 (1968) 187

90. Soumarmon,A., A.M.Cheret, J.M.Lewin
Localization of gastrin receptors in intact isolated and separated rat fundic cells.
Gastroenterology 73 (1977) 900

91. Stadil,F., J.F.Rehfeld
Release of gastrin by epinephrine in man.
Gastroenterology 65 (1973) 210

92. Stern,D.H., J.H.Walsh
Gastrin release in postoperative ulcer patients: evidence for release of duodenal gastrin.
Gastroenterology 64 (1973) 363

93. Walsh,J.H., A.Csendes, M.I.Grossman
Effect of truncal vagotomy on gastrin release and Heidenhain pouch acid secretion in dogs.
Gastroenterology 63 (1972) 563

94. Wesdorp,R., J.Funovics, H.Hirsch, J.E.Fischer
Characteristics of release of duodenal gastrin.
Eur.Surg.Res. 8, Suppl. 2 (1976)

95. Wiesener,J.
Zur ulcerogenen Wirkung von Gallensäuren bei Ratten im Immobilisationsstreß.
Z.Gastroenterologie 12 (1974) 539

96. Selye,H.
The general adaption syndrome and gastroenterology.
Vortrag 7.Jahresversammlung der Nation Gastroent.Ver. 1952

97. Selye,H.
The effect of the alarm reaction on the absorption of toxic substances from the G-I-tract.
J.Pharm.Exp.Therap. 64 (1938) 138

98. Selye,H.
Studies on adaption.
Endocrinology 21 (1937) 169

# L E B E N S L A U F

Am 29. September 1951 wurde ich als Kind des Technikers Ernst Keller und seiner Frau Hilde, geborene Goffin, in München geboren.

Von 1957 bis 1961 besuchte ich die Volksschule in München-Obermenzing und von 1961 bis 1970 das Elsa Brandström-Gymnasium in München-Pasing, wo ich im Juni 1970 die Reifeprüfung ablegte. Im Wintersemester 1970/71 begann ich das Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. 1973 absolvierte ich dort die ärztliche Vorprüfung. Im Dezember 1976 schloß ich das Medizinstudium mit dem Staatsexamen ab.
Von Oktober 1976 bis Mai 1977 war ich als wissenschaftliche Hilfskraft an der Chirurgischen Klinik der Universität München tätig.
Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich anschließend an der Medizinischen Klinik Innenstadt, der Chirurgischen Universitätsklinik München und an der Abteilung für Psychosomatik im Department für Innere Medizin der Universität Ulm, wo ich zur Zeit als Assistentin tätig bin.

Dem Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik München, Herrn Professor Dr.G.Heberer, bin ich für die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik zu Dank verpflichtet.

Besonders herzlich danke ich Herrn Professor Dr.G.Feifel für die Überlassung des Themas, sowie für die unermüdliche Unterstützung, mit der er wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Herrn Dr.W.Londong und Frau M.Haberkamp danke ich herzlich für die Durchführung der radioimmunologischen Gastrinmessung und für die vielseitige Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Den (ehemaligen) Mitarbeitern, des Pathologischen Instituts, Herrn Professor Dr.A.Schauer, Priv.-Doz.Dr.E.Kunze und Herrn Professor Dr.Wiebecke danke ich für die technische Hilfestellung.